

Strategie léčby CHOPN a nová léčiva v terapii

Mgr. Tomáš Hammer, PharmDr.Bc. Hana Kotolová, Ph.D.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN, chronic obstructive pulmonary disease COPD) je závažné chronické onemocnění dolních cest dýchacích, které v ČR postihuje kolem 8% populace. Hlavním rysem tohoto onemocnění jsou bronchiální obstrukce a plicní emfyzém. Bronchiální obstrukce (omezený průtok vzduchu v průduškách) vzniká na podkladě zánětlivé reakce na škodlivé látky a plyny ve vdechovaném vzduchu a je ireverzibilní. Plicní emfyzém (rozedma plic) je způsoben zánikem přepážek mezi plicními sklípky, čímž vznikají pro dýchání nefunkční prostory.

„Chronická obstrukční plicní nemoc je časté onemocnění, kterému lze předcházet a léčit jej. Je charakterizováno přetrvávajícími respiračními symptomy a omezením průtoku vzduchu v dýchacích cestách, v důsledku abnormalit dýchacích cest anebo alveolů, obvykle způsobených významnou expozicí škodlivým částicím nebo plynům.“

Definice CHOPN dle doporučení GOLD 2017 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)

Vývoj tohoto onemocnění je velmi pomalý, plíživý a zdánlivě nenápadný. CHOPN je nejčastěji **důsledkem kouření**. Největší rizikový faktor představuje kouření cigaret (ale i doutníků a dýmků) a taktéž pasivní kouření. Mezi rizikové faktory dále patří pobyt v prašném a znečištěném prostředí. Možné jsou i genetické predispoziční faktory pro vznik CHOPN.

PŘÍZNAKY ONEMOCNĚNÍ

- kašel – obvykle celý den, zřídka jen v noci
- expektorace (vykašlávání hlenu) – chronická tvorba sputa
- dušnost a snížení tolerance fyzické námahy

KLASIFIKACE ONEMOCNĚNÍ

Diagnóza a klasifikace CHOPN se odvíjí od hodnot plicních funkcí zjištěných spirometrickým vyšetřením. Podle výsledků vyšetření rozdělujeme CHOPN do čtyř stádií:

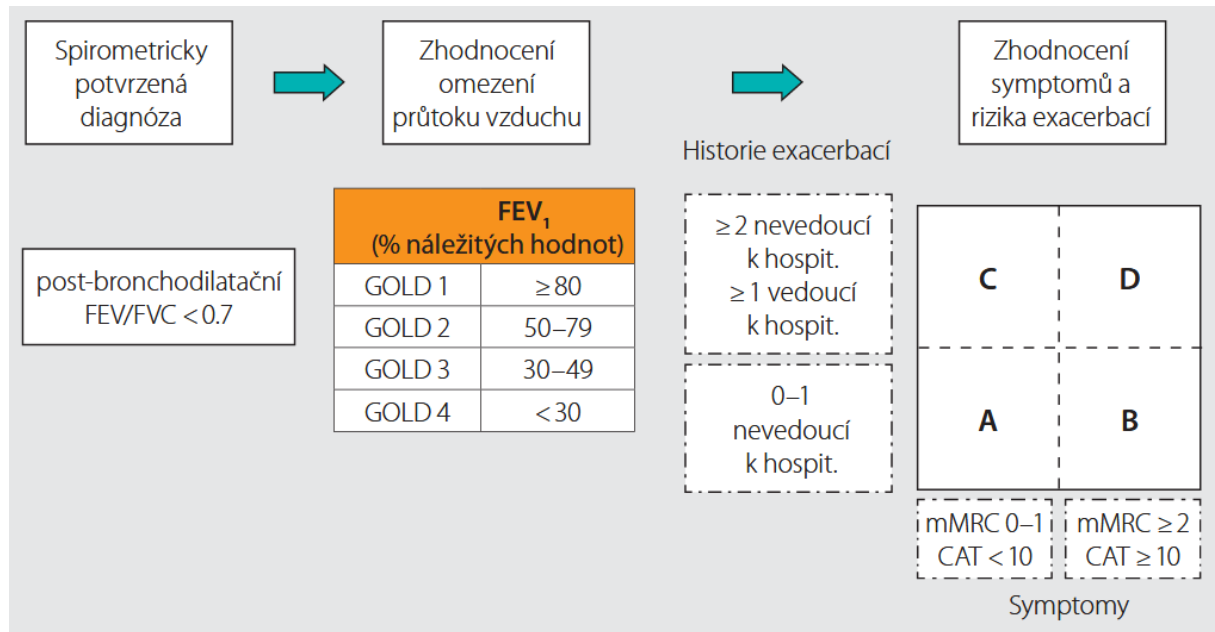
Stádium CHOPN	Klinický obraz pacienta
I – lehké	Pacient může (ale nemusí) mít chronický kašel, expektorace, zároveň si nemusí uvědomovat, že jeho funkce plic je již abnormální.
II – středně těžké	Pacient může být rovněž bez chronických příznaků, ale většinou jsou přítomny a dochází k jejich progresi. Navíc se objeví námahová dušnost, která pacienta většinou donutí vyhledat lékaře. Mohou se vyskytnout exacerbace.
III – těžké	Opět nemusí být přítomný kašel a expektorace, ale zhoršuje se dušnost, která pacienta výrazně limituje i při běžných denních aktivitách. Exacerbace se opakují, kvalita života je zhoršena.
IV – velmi těžké	Kvalita života je velmi zhoršena. Exacerbace může pacienta ohrozit na životě.

Exacerbace CHOPN

Exacerbace je **příhoda v průběhu nemoci**, kdy dojde k **výraznému zhoršení příznaků CHOPN** (kašel, expektorace, dušnost) nad jejich běžnou úroveň. Objevují se zároveň příznaky nové – využití pomocných

dýchacích svalů, paradoxní dýchací pohyby, cyanóza, periferní otoky, pravostranné srdečního selhání až snížení stupně vědomí. Vznik exacerbace je pádný důvod k vyhledání lékaře, protože je velmi pravděpodobná nutnost změny terapie. Dekompenzace stavu pacienta při těžké exacerbaci jej ohrožuje na životě, většinou vyžaduje zavedení plicní ventilace (ARO, JIP).

Klasifikace čistě podle spirometrie je nedostatečným prediktorem stavu a prognózy onemocnění, proto v posledních letech dochází k implementaci klasifikace dle více faktorů. Pacienti se dle charakteru nemoci dělí na 4 skupiny (A,B,C a D).



Obr. č. 1: Schéma diagnostiky a klasifikace CHOPN podle nejnovějšího doporučení GOLD 2017; FEV₁ – usilovně vydechnutý objem za 1 s; FVC – usilovná vitální kapacita, mMRC – skóre dušnosti dle Medical Research Council, CAT – test aktivity pacienta s CHOPN (COPD Assesment Test)

KOMPLIKACE ONEMOCNĚNÍ

V důsledku postižení plicního parenchymu a cév vzniká plicní hypertenze, cor pulmonale a chronické srdeční selhávání. Vznikají rovněž závažné komorbidity, které zhoršují celkový stav pacienta:

- kardiovaskulární – arteriální hypertenze, ICHS
- metabolické – DM 2. typu, metabolický syndrom, osteopenie, osteoporóza
- psychiatrické – úzkostné stavy, deprese, poruchy spánku
- anémie z chronických chorob
- bronchogenní karcinom – CHOPN představuje rizikový faktor vzniku

RIZIKOVÉ FAKTORY

- kouření - dominantní rizikový faktor vzniku CHOPN
- práce v prašném prostředí nebo prostředí znečištěném zplodinami, chemikáliemi nebo kouřem
- CHOPN v rodinné anamnéze
- předchozí respirační onemocnění
- věk nad 40 let

TERAPIE

Cíle terapie jsou **zmírnění příznaků**, zabránění progresi onemocnění, prevence exacerbací, zlepšení celkového stavu a fyzické výkonnosti a snížení úmrtnosti. K celkové terapii patří:

- **preventivní opatření**
 - **absolutní zanechání kouření**
 - zdravá výživa a dostatečný příjem tekutin
 - tělesná zdatnost
 - preventivní očkování
 - očkování proti chřipce snižuje závažnost onemocnění a úmrtnost pacientů s CHOPN až o 50 %
 - očkování proti pneumokokové infekci (respirační infekce jsou rizikem pro rozvoj nebo exacerbaci CHOPN)
- **farmakoterapie**
- ostatní metody
 - dlouhodobá domácí oxygenoterapie (DDOT)
 - lázeňská léčba
 - dechová rehabilitace – dechová gymnastika, respirační fyzioterapie
 - chirurgická léčba – bulektomie (odstranění bulózního emfyzému), volumredukční operace, transplantace plic

FARMAKOTERAPIE

Farmakoterapie CHOPN je pouze **symptomatická**. Cílem je zlepšení celkového stavu pacienta a zastavení progresi onemocnění. Upřednostňují se inhalační lékové formy, častá je i kombinace léčiv.

INHALAČNÍ BETA2-MIMETIKA

Bronchodilatační látky, jako jsou β_2 -sympatomimetika, patří k základům léčby CHOPN. Slouží jako úlevová terapie v případě potřeby (např. při námaze) nebo pro preventivní podání. S ohledem na možný výskyt systémových sympatomimetických účinků je preferováno inhalační podání, ačkoli některá uvedená léčiva existují i perorálních lékových formách.

Mechanismus účinku: Stimulace β_2 receptorů v dýchacích cestách vede k relaxaci hladké svaloviny a k bronchodilataci.

Nežádoucí účinky:

- Vyplyvají především z agonistických účinků na β receptory – tachykardie, dysrytmie, palpitace, prodloužení QT-intervalu, třes, bolest hlavy, periferní vazodilatace
- Vzácně může dojít k paradoxnímu bronchospasmu – řeší se vysazením β -mimetika a podáním jiné bronchodilatační látky
- Hypokalémie - hrozí zvláště v kombinaci s kortikoidy, xantiny nebo diuretiky

Možné interakce:

- Beta-blokátory

- Pacienti s kardiálním (ICHS, srdeční selhání, arytmie, hypertrofická kardiomyopatie a další), cévním (ateroskleróza), metabolickým (diabetes mellitus) onemocněním nebo onemocněním štítné žlázy
- Xantiny – kombinace těchto látek dochází k potenciaci účinku a zvýšení rizika hypokalémie
- Diuretika, kortikoidy, digoxin – riziko hypokalémie
- Levodopa, levotyroxin, tricyklická antidepresiva, inhibitory monoaminoxidáz, alkohol – potencují sympatomimetické účinky

Zástupce dělíme podle délky účinku:

- β 2-mimetika s krátkodobým účinkem (**SABA** – short acting beta agonist)
 - Patří mezi léčiva 1. volby
 - Slouží především jako úlevová terapie
 - Jejich účinek nastupuje již do 5 minut a účinkují cca 4-6 hodin
 - **salbutamol, fenoterol**
- β 2-mimetika s dlouhodobým účinkem (**LABA** – long acting beta agonist)
 - Slouží k prevenci bronchospasmu, nasazují se od II.stádia CHOPN
 - Jejich účinek přetrvává cca 12 hodin, podávají se 1-2x denně
 - **formoterol, salmeterol, terbutalin, klenbuterol**
 - Některá LABA účinkují až po dobu 24 hodin, označují se proto jako **ultraLABA** (ultra long acting beta agonist): **indakaterol, olodaterol, vilanterol**

INHALAČNÍ ANTICHOLINERGIKA

Inhalační anticholinergika (parasymptolytika) patří vedle β 2-mimetik k léčivům první volby.

Mechanismus účinku: Jedná se o kompetitivní antagonisty acetylcholinu na M receptorech v bronších. Brání tak navození bronchokontrikce a zmírňují produkci hlenu v submukózních žlázkách.

Nežádoucí účinky:

- Vyplyývají především z anticholinergních účinků na muskarinových receptorech: suchost v ústech, nauzea, bolest hlavy, zácpa, retence moči, vyrážka, svědění, rozostřené vidění, mydriáza, palpitace, tachykardie, fibrilace síní,...
- Paradoxní bronchospasmus

Možné interakce:

- Beta-agonisté a xantiny zesilují účinek
- Opatrnost je třeba u pacientů s glaukomem, obstrukcemi močových cest, poruchami motility GIT a sníženou funkcí ledvin
- Stejně tak je třeba opatrnost u léčiv s anticholinergním působením – tricyklická antidepresiva, antiparkinsonika, antihistaminika, antipsychotika
- Díky lokálnímu působení je však potenciál lékových interakcí inhalačních anticholinergik značně omezen

Zástupce opět dělíme podle délky účinku:

- Anticholinergika s krátkodobým účinkem (**SAMA** - short acting muscarinic antagonist)
 - **ipratropium (bromid)**
 - 1-2 vdechy 3-4x denně
- Anticholinergika s dlouhodobým účinkem (**LAMA** – long acting muscarinic antagonist)
 - **tiotropium (bromid), glykopyrronium (bromid), aklinidium (bromid), umeklinidium (bromid)**
 - Účinek nastupuje v řádu desítek minut (u glukopyrronia už v řádu minut) a přetrvává 12-36 hodin, lze je proto dávkovat 1-2 denně

INHALAČNÍ KORTIKOSTEROIDY

Na rozdíl od terapie *astma bronchiale* jsou kortikoidy indikovány až v léčbě těžších stádií CHOPN. Jejich účinek je zde méně významný, studie ale prokázaly, že snižují počet a tíži exacerbací. Užívají se často v kombinaci se sympatomimetiky (nejčastěji LABA) u pacientů trpících častými exacerbacemi. Pro vysoký výskyt nežádoucích účinků se nedoporučují podávat perorálně.

Mechanismus účinku: Inhibicí fosfolipázy A blokují tvorbu kyseliny arachinodové a dále prostaglandinů a leukotrienů, které jsou mediátory zánětu.

Nežádoucí účinky:

- K nejčastějším nežádoucím účinkům patří místní orální, případně orofaryngeální **kandidózy**, kterým lze předejít výplachem úst po inhalaci

Jednotlivé inhalační kortikoidy se v různé míře vstřebávají do krevního řečiště, proto se při jejich aplikaci mohou vzácně vyskytnout i systémové nežádoucí účinky:

- Zvýšené riziko infekcí
- Atrofie kůže, komplikované hojení ran
- Poruchy metabolismu sacharidů, hyperglykémie, diabetes mellitus II. typu
- Poruchy metabolismu bílkovin, svalová atrofie a bolest svalů
- Osteoporóza
- Bolest hlavy, deprese, podrážděnost, únava
- Iatrogenní Cushingův syndrom (měsíčkovitý obličej, centrální obezita, strie, osteoporóza, diabetes mellitus II. typu, hypertenze, retence sodíku, edémy, poruchy sekrece pohlavních hormonů,..)
- Retardace růstu u dětí
- Při náhlém vysazení dlouhodobě podávaných kortikoidů dochází k akutnímu nedostatku glukokortikoidů z důvodu jejich snížené syntézy v kůře nadledvin

Možné interakce:

- Současné užívání perorálních kortikoidů potencuje účinek
- Glukokortikoidy jsou substrátem CYP3A4

Zástupci: beklometason, budesonid, flutikason, mometason, ciclesonid

METHYLYXANTINY

Methylxantiny (kofein, theofylin, theobromin) lidstvo využívá po několik století v řadě pochutin, bronchodilatačních účinků theofylinu pak přibližně od poloviny 20. století. Jeho klinické využití limitováno úzkým terapeutickým rozmezím a nežádoucími účinky, proto se v poslední době dává přednost inhalačním bronchodilatancím.

Mechanismus účinku: Není přesně znám, spekuluje se o neselektivní a slabé inhibici fosfodiesterázy (PDE), tento efekt je ovšem patrný až při velmi vysokých plasmatických koncentracích. Dále je neselektivním inhibitorem adenosinových receptorů. Tímto mechanismem se vysvětlují nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém.

Nežádoucí účinky:

- Nauzea, zvracení, průjem
- Bolesti hlavy, neklid, podrážděnost, nespavost, svalové záškuby, křeče
- Palpitace, tachykardie, hypertenze, dysrytmie, oběhové selhání
- Hypokalémie, hyperglykémie, hyperurikémie, hyperkalcinémie, zvýšený kreatinin

Možné interakce:

- Beta-mimetika a ostatní xantiny potencují účinek
- Theofylin je substrátem CYP1A2
- U dětí a kuřáků (cigaretový kouř je induktorem CYP450) je jeho metabolismus rychlejší
- Kvůli úzkému terapeutickému oknu je vhodným kandidátem pro TDM (Therapeutic Drug Monitoring)
- Prochází placentou a do mateřského mléka

Zástupci: theofylin, aminofylin (kombinace theofylinu a ethylendiaminu)

SELEKTIVNÍ INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY 4 (PDE4)

Do této skupiny zatím patří jediná léčivá látka – roflumilast. Jde o dlouhodobě působící selektivní inhibitor PDE4. V preklinických studiích byla dokázána jeho schopnost pozitivně ovlivnit řadu symptomů CHOPN – bronchokontrikci, hypersekreci hlenu, funkci plicního endotelu a řasinek dýchacích cest, omezuje rozsah emfyzému a činnost prozánětlivých faktorů. Je podáván pacientům s těžší formou CHOPN a bronchitickými příznaky.

Mechanismus účinku: Selektivní inhibice PDE4 zvyšuje koncentraci cAMP (cyklický adenosin monofosfát) a cGMP (cyklický guanosin monofosfát). Cyklické nukleotidy potlačují aktivitu zánětlivých buněk v dýchacích cestách a zprostředkují relaxaci hladké svaloviny.

Nežádoucí účinky:

- Nauzea, průjem, nechutenství, hubnutí, bolest hlavy
- GIT potíží se předchází postupným nasazováním (nejdříve ½ tbl na noc, později 1 tbl) v horizontu cca týdne

Možné interakce:

- Poškození jater (roflumilast je vylučován játry)
- Roflumilast je metabolizován CYP3A4 a CYP1A2
- Theofylin (resp. methylxantiny obecně) mohou potencovat účinek

Zástupci: roflumilast

MUKOLYTIKA

Mukolytika nejsou při léčbě CHOPN obecně doporučovaná. Doplnkové použití mají pouze u pacientům, jejichž nemoc vykazuje charakter bronchitidy a mají problém s expektorací vazkého sputa. Doporučují se mukolytika s antioxidačním účinkem (acetylcystein, erdostein, příp. carbocystein), která snižují četnost exacerbací. Erdostein má navíc i protizánětlivý účinek, snižuje adhezi bakterií a zvyšuje koncentraci antibiotik ve sputu, čehož se dá využít při léčbě exacerbace bakteriálního původu. Absolutní kontraindikací je použití antitusik, kašel je v případě CHOPN protektivní faktor.

Mechanismus účinku: Snižování viskozity hlenu jeho depolymerací a v aktivaci sekretomotorických funkcí dýchacích cest (odstraňování hlenu za součinnosti řasinek).

Nežádoucí účinky:

- Vzácné
- GIT – nauzea, průjem
- Svědění, vyrážka (mohou zasahovat do metabolismu histaminu)

Možné interakce:

- Erdostein je KI u pacientů s renální a jaterní insuficiencí a při homocysteinurii
- Mohou prohloubit vasodilatační účinek nitrátů
- Potenciál k interakcím je však malý

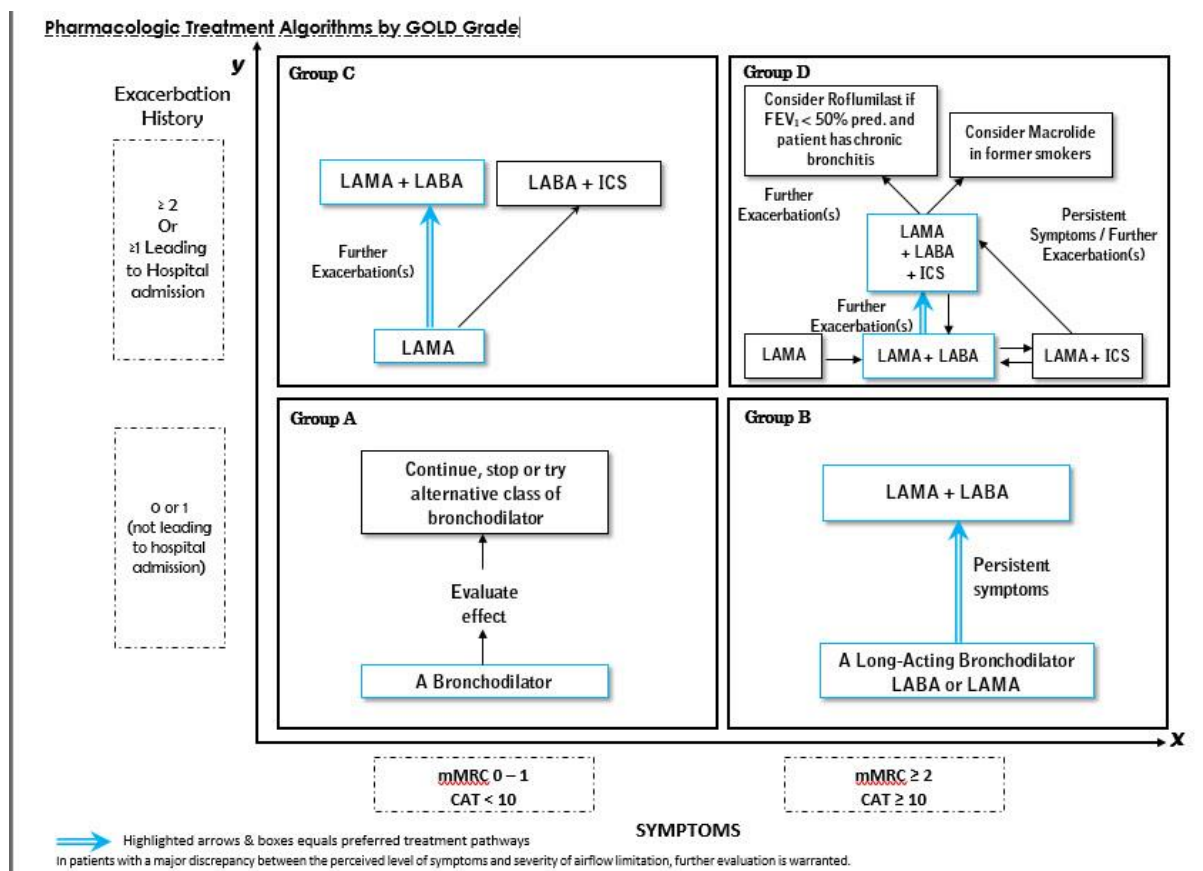
Zástupci: erdostein, acetylcystein, carbocystein

STRATEGIE LÉČBY CHOPN

První krokem při léčbě CHOPN jsou **preventivní opatření**. Proto je **vždy nutné podpořit pacienta, aby zanechal kouření**. Dřívější farmakoterapeutická doporučení, vycházející z diagnostiky založené pouze na spirometrickém vyšetření, by se dala shrnout následovně:

- I (lehké stádium) – inhalační bronchodilatancia s krátkodobým účinkem podle potřeby
- II (středně těžké stádium) – přidat jedno nebo více bronchodilancií s dlouhodobým účinkem
- III (těžké stádium) – přidat IKS při opakovaných exacerbacích
- IV (velmi těžké stádium) – přidat DDOT a zvážit chirurgickou léčbu

Novější doporučení beroucí v úvahu i charakter onemocnění, dušnost pacienta a počet exacerbací, takto jednoduchá nejsou. Na následujícím obrázku je schéma farmakoterapie jednotlivých skupin pacientů dle klasifikace GOLD 2017.



Obr. č. 1: Schéma terapie pacientů zařazených do jednotlivých skupin dle diagnostických kritérií podle nejnovějšího doporučení GOLD 2017; FEV_1 – usilovně vydechnutý objem za 1 s, $mMRC$ – skóre dušnosti dle Medical Research Council, CAT – test aktivity pacienta s CHOPN (COPD Assesment Test), LABA – β_2 -mimetika s dlouhodobým účinkem, LAMA – anticholinergika s dlouhodobým účinkem, ICS – inhalační kortikoidy

TRENDY V LÉČBĚ CHOPN

V posledních letech došlo k několika evolučním změnám v terapii CHOPN. Byla rozšířena **diagnostická a klasifikační kritéria**, která berou v úvahu více informací a symptomech pacientova respiračního onemocnění. V návaznosti na tyto kritéria se mění i pohled na farmakoterapii a dochází k odklonu od prostého stupňovitého přidávání léčiv.

V rámci nejnovějších doporučení je vidět příklon ke **kombinaci látek** s různým mechanismem působení, což umožňuje snížit dávku jednotlivých léčiv a omezit tak pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků. Tento trend respektují i výrobci a uvádějí na trh přípravky s **fixní kombinací** více účinných látek (např. LABA+LAMA nebo LABA+inhalační kortikoid).

Rozšířena byla i paleta používaných účinných látek, především inhalačních bronchodilatancií. Do terapie se dostalo několik **nových zástupců beta2-mimetik** (ze skupiny **ultraLABA** - **indakaterol, olodaterol, vilanterol**) a také **nová anticholinergika** (opět ta dlouhodobě působící ze skupiny **LAMA** – **glykopyrronium, aklidinium, umeklidinium**). Tyto látky slouží především pro preventivní podání a zvyšují pacientův komfort, neboť umožňují podání jednou (případně dvakrát) denně. V neposlední řadě se do terapie dostal **roflumilast** - dlouhodobě působící selektivní **inhibitor** enzymu **fosfodiesterázy 4 (PDE4)**, který je významně zlepšuje prognózu a snižuje riziko exacerbací nemocných s CHOPN bronchotického typu.

ZDROJE

- Musil J. Roflumilast v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci. *Remedia* 2010; 20: 344–348.
- Martinez J., et al. Effect Of Roflumilast On Exacerbations In Patients With Severe COPD And A History Of Hospitalization Receiving Inhaled Combination Therapy: A Pooled Analysis Of Two Randomized Phase 4 Studies. *C49. COPD: TREATMENT*. American Thoracic Society, 2017. p. A5724-A5724.
- Vondra V. Roflumilast (Daxas)–nový lék v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci. *Praktické lékárenství*, 2012, 8.1: 7-10.
- Kašák V. Farmakoterapie stabilizované chronické obstrukční plicní nemoci v České republice. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2006, (20), 90-96.
- Kašák V. Indacaterol–první inhalační β 2-agonista s ultra-dlouhodobým účinkem (ultra-LABA) pro léčbu CHOPN. *Farmakoterapie*, 2010, 6.1: 40-49.
- Domingo Ch. Ultra-LAMA, ultra-LABA, ultra-inhaled steroids? The future has landed. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, 2013, 49.4: 131-134.
- RANG, Humprhey, James RITTER, Graeme HENDERSON a Rod FLOWER. *Rang & Dale's Pharmacology*. 8th. Churchill Livingstone, 2015. ISBN 9780702053634.

VYTVOŘENO V RÁMCI PROJEKTU IVA 2017FAF/3140/72
PharmDr.Bc. Hana Kotolová, Ph.D., PharmDr. Petra Pokrivčáková,
Mgr. Tomáš Hammer, Mgr. Jiří Procházka