

Nová fixní kombinace tiotropium a olodaterol – její role v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci v České republice

Vladimír Koblížek¹, Michal Svoboda^{2,3}

¹Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové

²Institut biostatistiky a analýz LF a PfF MU, Brno

³Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha

Souhrn

CHOPN je heterogenní plicní onemocnění s celosvětově rostoucím socioekonomickým dopadem. V České republice byla CHOPN v roce 2015 zodpovědná za 21 000 akutních hospitalizací a 3 500 úmrtí, mortalita tak dosahuje 33/100 000. Již časná stadia onemocnění mohou být spojena se signifikantní redukcí tolerance fyzické zátěže a se snížením aktivity denního života. Současně časný stupeň bronchiální obstrukce bývá asociován s nejrychlejším poklesem plicních funkcí. V neposlední řadě má včasná eliminace rizikové inhalační expozice reálný potenciál pozitivně ovlivnit průběh choroby a redukovat mortalitu. Ve většině současných léčebných strategií a národních doporučení patří centrální role bronchodilatačním lékům. Dlouhodobě působící bronchodilatacia ze skupiny LAMA (long-acting muscarinic antagonist) a LABA (long-acting beta₂-adrenoceptor agonists) tvoří nezbytnou součást terapie všech symptomatických jedinců také v českém doporučeném postupu. Jeho aktuální verze zahrnuje do standardní léčby CHOPN kromě bronchodilatačních inhalací, také cílenou snahu o eliminaci inhalačních rizik, vakcinaci, pravidelný pohyb, opakovaný nácvik inhalačních techniky, hledání a léčbu relevantních komorbidit. Všechny ostatní farmakologické a nefarmakologické postupy jsou určeny pouze pro určité podskupiny pacientů. Nejnovější možnost bronchodilatační léčby představuje fixní duální bronchodilatace. V současnosti máme v České republice k dispozici 4 originální lékové kombinace: tiotropium + olodaterol, glykopyrronium + indakaterol, umeklidinium + vilanterol a akolidinium + formoterol. A právě komplexní výzkumný program 8 studií na 15 000 nemocných (TOViTO) posuzující léčebný přínos tiotropia + olodaterolu na plicní funkce, kvalitu života, toleranci fyzické zátěže, denní fyzickou aktivitu a výskyt akutních exacerbací je předmětem tohoto sdělení. V současnosti publikované výsledky analýz studií TONADO, OTEMTO a VIVACITO, spolu s prvními výsledky studie DYNAGITO ukazují, že fixní duální bronchodilatace by měla být mandatorní léčbou určenou pro všechny symptomatické pacienty s CHOPN. Srovnání jednotlivých lékových kombinací zatím chybí. Nicméně minimálně u kombinované léčby tiotropium + olodaterol byla prokázána výrazná redukce (o 35 %) výskytu klinicky významných zhoršení, což může vést ke stabilizaci tohoto vážného multikomponentního onemocnění.

Klíčová slova: hospitalizace – CHOPN – inhalační bronchodilatacia – léčba CHOPN – mortalita pro CHOPN

Current position of new fixed-dose combination of tiotropium and olodaterol – its role in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the Czech Republic

Summary

COPD is a serious pulmonary disease with rising global socioeconomic impact. From the perspective of the Czech Republic COPD was responsible for 21 000 acute hospitalizations and 3 500 deaths, mortality reaches 33/100 000 in 2015. Early stages of disease may be associated with a significant reduction of exercise capacity and the reduction of activities of daily living. Moreover early stages of bronchial obstruction are associated with the fastest lung function decline. Finally, early elimination of the risk of inhalation exposure is able to influence the course of the disease and to reduce its mortality. Most current treatment strategies and national recommendations attributed central role to bronchodilator drugs. Long-acting bronchodilators (LAMA and LABA) creates an essential component of the treatment of symptomatic individuals in the Czech COPD guidelines as well. Actual version of this document constitutes as standard therapy: long-lasting inhaled bronchodilators, targeted efforts to eliminate inhalation risk, vaccination,

regular exercise, repeated inhalation technique training, identification, and treatment of relevant comorbidities. All other drugs (inhaled-corticosteroids, mucoactive medication, roflumilast, antibiotics), and non-pharmacological (lung volume reductions, nutrition support, long-term oxygen, home non-invasive ventilation, lung transplantation, palliative care) procedures are intended for a specific subgroups of patients only. The newest type of bronchodilator therapy is represented by a fixed dual bronchodilation. Currently we can use four original drug combinations: tiotropium + olodaterol, glycopyrronium + indacaterol, umeklidinium + vilanterol and aclidinium + formoterol in the Czech Republic. This area is an enterprising research. For example comprehensive scientific program covering eight studies on 15 000 COPD patients (TOViTO) assess the therapeutic benefits of tiotropium + olodaterol in terms of lung function, quality of life, exercise tolerance, daily physical activity and the incidence of acute exacerbations. Meanwhile the published results of analyzed studies TONADO, OTEMTO, VIVACITO, and the first results of the study DYNAGITO have showed that fixed dual bronchodilation should be a mandatory treatment to all the symptomatic COPD patients. Unfortunately “face to face” comparison of different drug combinations is still missing. However, the treatment with tiotropium + olodaterol combination has been demonstrated to significantly (35 %) reduce the occurrence of clinically significant deterioration, which may lead to the stabilization of this multi-component disease.

Key words: COPD – hospitalizations – inhaled bronchodilators – mortality – treatment

Úvod

Chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN) lze stručně definovat jako progresivní neinfekční zánětlivé onemocnění dospělých primárně postihující plic a dolní dýchací cesty vznikající u geneticky a epigeneticky predisponovaných osob v důsledku dlouhodobé škodlivé inhalační expozice, zejména cigaretového kouři [1,2]. Prevalence CHOPN je v Evropě odhadována na 4–10 % populace [3]. Mezi lety 1994 až 2010 zemřelo v Evropské unii (EU) v přímé

souvislosti s onemocněním CHOPN přibližně 2,5 milionu osob [4]. V České republice (ČR) v roce 2015 byla (dle aktuálních dat ÚZIS) CHOPN uvedena jako hlavní příčina bezmála 21 000 akutních hospitalizací a jako primární příčina smrti u 3 500 osob, což je téměř 2násobný nárůst oproti roku 2007, v němž to bylo 2 000 nemocných (tab. 1 a tab. 2). Základním patofyziologickým projevem CHOPN je omezení proudění vzduchu v dýchacích cestách (zjednodušeně bronchiální obstrukce) a postupný rozvoj plicní hyper-

Tab. 1. Hospitalizace v důsledku CHOPN v ČR (data ÚZIS 2016)

rok	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
CHOPN¹									
jakákoliv diagnóza ³ vykázaná během hospitalizace ²	76 475	77 955	82 135	80 979	79 636	71 712	68 105	64 961	63 927
hlavní diagnóza ³	19 824	18 068	19 153	17 927	18 031	17 525	20 019	19 640	20 745
přepočet na 1 000 hospitalizací									
jakákoliv diagnóza ³ vykázaná během hospitalizace ²	33,9	34,8	36,9	36,7	36,6	32,5	30,8	29,0	28,8
hlavní diagnóza ³	8,8	8,1	8,6	8,1	8,3	8,0	9,1	8,8	9,4

¹ národní registr hospitalizovaných (NRHOSP), ÚZIS ČR

² jakákoliv diagnóza – hlavní, vedlejší, operační nebo výsledná

³ analyzované diagnózy dle MKN: J41.0–8, J42, J43.0–9, J44.0–9

Tab. 2. Mortalita v důsledku CHOPN v ČR (data ÚZIS 2016)

rok	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
CHOPN*									
příčina úmrtí	2 016	2 052	2 290	2 022	2 479	2 429	3 411	2 918	3 500
přepočet na 100 000 obyvatel									
příčina úmrtí	19,5	19,7	21,8	19,2	23,6	23,1	32,5	27,7	33,2

* list o prohlídce zemřelého (LPZ), ÚZIS ČR 2016

výskyt diagnózy – daná diagnóza byla u zemřelého jedince přítomna, ale nemusela být příčinou úmrtí

analyzované diagnózy dle MKN: J41.0–8, J42, J43.0–9, J44.0–9

inlace. Za limitací vzdušného proudu stojí difúzní obstrukce bronchů a bronchiolů spojená s destrukcí alveolárních sept bez průvodní fibrózy. U nemocných s CHOPN dochází poměrně záhy k významné nehomogenitě plicní ventilace a perfuze [5]. Bronchiální obstrukce se v čase postupně zhoršuje, nicméně není zcela ireverzibilní. Alveolární poškození je spojeno s porušenou difúzí krevních plynů (neboli poruchou transfer faktoru). Hlavním a poměrně časným symptomem CHOPN je omezená schopnost dýchat při zátěži vedoucí k pozvolné redukci tolerance fyzické zátěže, modifikaci denních aktivit a posléze k pocitům limitovaného a/nebo obtížného dýchání (dušnosti). Nemocní s CHOPN kromě toho trpí kašlem, produkcí sputa, pocitem stažení na hrudníku, slabostí, únavou a celkovým nedostatkem energie [1]. Projevy onemocnění, reakce na léčbu, rychlost poklesu (deklinace) plicních funkcí a prognóza se mohou u různých pacientů značně lišit. V poslední době často hovoříme o CHOPN jako o heterogenním převážně respirační systém postižujícím syndromu [6].

Časná CHOPN

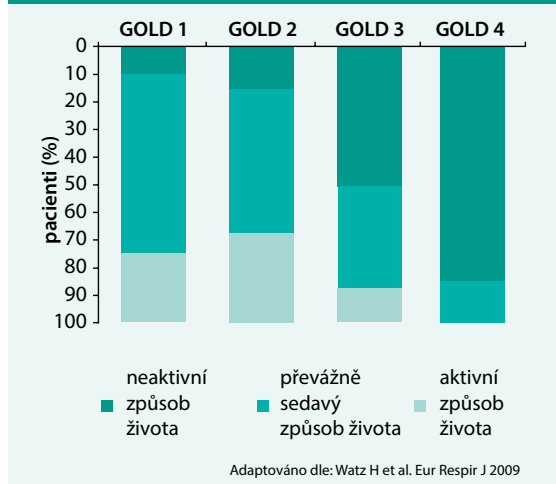
Pokles fyziologických schopností plic lze v klinické praxi sledovat pomocí opakovaného vyšetřování plicních funkcí nemocných s CHOPN: spirometrie pomocí křivky průtok-objem po podání salbutamolu, bodypletyzmografie (zaměřené na analýzu plicních objemů a posouzení odporů centrálních dýchacích cest), analýzy transfer faktoru, záťažovými testy a analýzou arteriálních krevních plynů. Logicky nejdříve dochází k poklesu ventilačních možností při výraznější fyzické zátěži, při níž dochází k nárůstu takzvané dynamické plicní hyperinlace, vzestupu funkční reziduální kapacity s postupnou redukcí inspiračního rezervního objemu. Již u nemocných s lehkým stupněm bronchiální obstrukce (neboli skóre GOLD 1 – Global initiative for chro-

nic Obstructive Lung Disease classification) je proto patrná redukce tolerance tělesné zátěže [7]. Redukce toho, co pacient dokáže během záťažového vyšetření v nemocnici, je pak přenášena do reálného života nemocných. Již u osob s lehkým stupněm poškození (GOLD 1) lze pozorovat pokles jejich denních aktivit (sledovatelných např. pomocí počtu kroků za den) a změnu jejich chování se vzrůstem denní doby strávené v sedě či vleže a redukcí denní doby vstaje a zejména během chůze [8]. Značný pokles fyzických schopností pacientů je pak patrný zejména při poklesu FEV₁ (Forced Expiratory Volume in 1 sec/sekundová vitální kapacita) pod 50 % normálních hodnot (GOLD 3), graf 1 [9]. Na první pohled může trochu překvapivě působit skutečnost, že nejrychlejší pokles plicních funkcí je spojen právě s lehkým a středním stupněm bronchiální obstrukce (GOLD 1 a GOLD 2), při nichž roční míra redukce plicních funkcí dosahují nevýraznějších hodnot. Pokles v dalších stadiích (GOLD 3 a GOLD 4) je signifikantně menší a pomalejší (graf 2) [10]. A právě ve stadiích GOLD 1 a GOLD 2 mají pacienti i lékaři tendenci ke značnému podceňování zjevných projevů nemoci, a proto zůstává značná část nemocných s „časnou CHOPN“ nedagnostikována [11]. Jako rizikové se z hlediska rychlosti poklesu (neboli deklinace) plicních funkcí jeví: pokračování rizikové inhalační expozice, opakované ataky akutních exacerbací, ženské pohlaví, přítomnost výraznější reverzibility bronchiální obstrukce a rovněž výpočetní tomografií (CT) prokázané poškození malých dýchacích cest (tzv. small airways disease) [12].

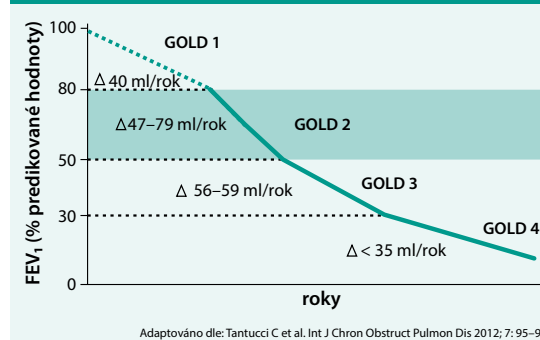
Standardní terapie chronické obstrukční plicní nemoci

Kvalita péče o nemocné s CHOPN do určité míry souvisí s implementací léčebných doporučení do klinického života. Celosvětově rozšířené mezinárodní doporučení tzv. Globální iniciativy pro CHOPN (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) se již dvě desetiletí snaží šířit univerzální periodicky aktualizovaný dokument popisující, jak s pacienty s CHOPN v celosvětovém měřítku zacházet. Tento dokument však není velmi často v praxi respektován [13]. Z hlediska vyspělých zemí často slouží dokument GOLD jako jakási základní plat-

Graf 1. Již časná stadia CHOPN jsou spojena se snížením fyzické aktivity, výrazný úbytek každodenních aktivit je zjevný zejména při přechodu ze stadia GOLD 2 do stadia GOLD 3



Graf 2. Roční míra poklesu parametru FEV₁ podle stupně obstrukce dýchacích cest u pacientů s CHOPN, plicní funkce klesají nejrychleji ve stadiu GOLD 2



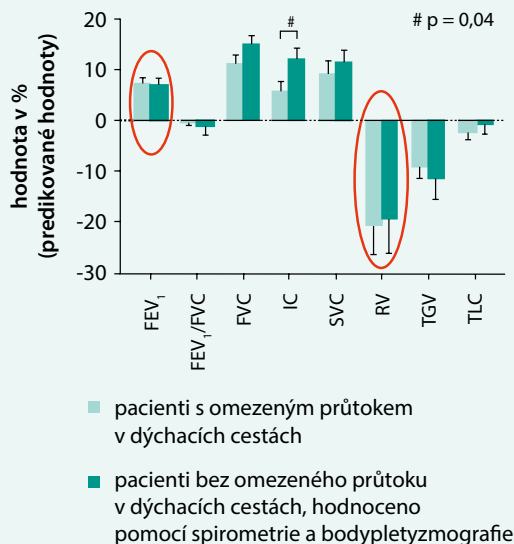
forma nástinu minimální péče o nemocné [1]. V současnosti totiž existuje v této oblasti v rámci Evropy několik variant lokálních doporučených postupů více či méně vycházejících ze strategie GOLD [14]. Konkrétně na Starém kontinentu lze využít specifická doporučení z následujících zemí: z České republiky, z Anglie/Walesu, z Finska, z Francie, z Německa, z Itálie, z Polska, z Portugalska, z Ruska, ze Španělska a ze Švédska. Některé tyto země téměř plně akceptují univerzální mezinárodní doporučení GOLD [1]. Mezi ně patří např. Německo či Francie. Fenotypický přístup zaměřený na rozdělení nemocných do skupin dle klinických charakteristik je hlavním podkladem španělského, českého a částečně i finského doporučení [14]. Ani mimo Evropu není GOLD přijímán bez výhrad. Aktuálním příkladem je třeba Japonsko [15]. Nicméně základní diagnostická kritéria, doporučení sledování komorbidit, hlavní léčebné cíle a obecná podpora používání dlouhodobě působících bronchodilancií jako elementární komponenty dlouhodobé udržovací terapie CHOPN jsou univerzální a společné pro všechny výše uvedené země a jejich léčebné návody (graf 3–5) [16–18]. Naopak rozdílný přístup panuje v oblasti klasifikace, zhodnocení tíže a ve způsobu doporučení dalších léčebných komponent (inhalačních glukokortikoidů, antibiotik, teofylinů, mukokoaktivních léčiv) přidávaných k dlouhodobě působícím bronchodilanciím [13]. Výše zmíněný nezpochybnitelný terapeutický přínos dlouhodobě působících inhalačních bronchodilatačních léků, které jsou ve formě fixních duálních kombinací základem terapie všech symptomatických osob s CHOPN, je předmětem aktuálního klinického výzkumu všech velkých originálních farmaceutických společností (GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis). Příklad sofistikovaného systému (TOViTO) kon-

cipovaného klinickými studiemi společnosti Boehringer-Ingelheim přináší schéma 1, s. 1016.

Aktualizovaný český doporučený postup

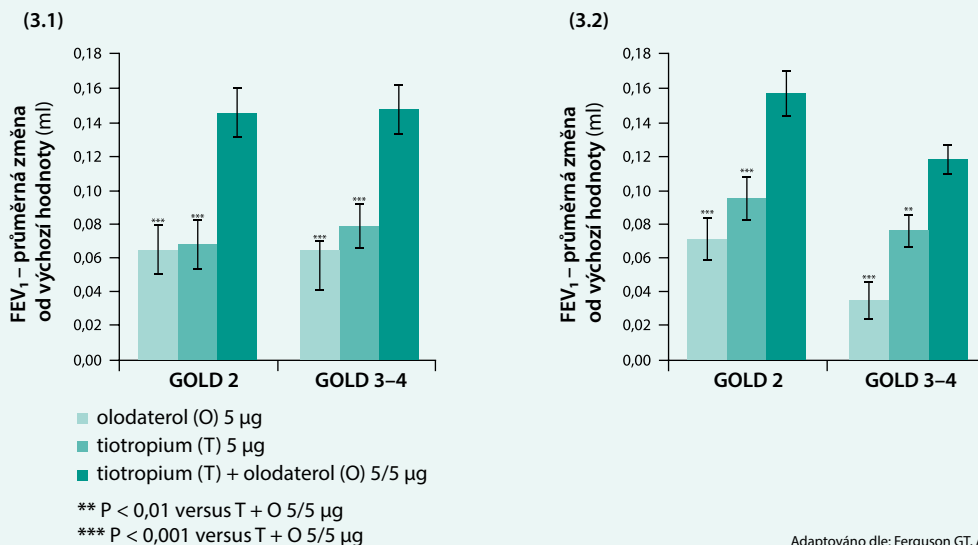
Český dokument připravený a publikovaný pracovní skupinou České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS) v letech 2012–2013 dlouhodobě působící, inha-

Graf 4. Nárůst hodnoty parametru FEV₁ o 8 % je spojen s > 20% poklesem míry hyperinflace (parametr reziduálního objemu – RV)



Adaptováno dle: Dellaca RL, Eur Respir J 2009

Graf 3. Odpověď na léčbu kombinací tiotropium + olodaterol u pacientů s CHOPN bez předchozí dlouhodobé bronchodilatační léčby (3.1) a u pacientů s předchozí bronchodilatační léčbou (3.2) – výsledky studie TONADO 1 a 2



Adaptováno dle: Ferguson GT, Adv Ther 2015

lačně podávaná, bronchodilancia zařazuje (spolu s výrazným omezením rizikové inhalační expozice, vakcinací proti chřipce/pneumokoku a dostatkem pravidelného aerobního pohybu) do standardní (mandatorní) léčby vhodné pro všechny pacienty s CHOPN nezávisle na jejich věku, stupni snížení plicních funkcí a formě (fenotypu) postižení (schéma 2, s. 1016) [19]. Fixní duální terapie kombinující oba hlavní typy inhalačně podávaných bronchodilancií je léčbou 1. volby u všech symptomatických osob. Hlavní novinky v roce 2016 aktualizované verze českého doporučeného postupu stručně shrnuje schéma 3, s. 1017.

Inhalační systémy fixních kombinací dlouhodobě působících bronchodilancií

Správná inhalační technika je zcela zásadní složkou účinné léčby nemocných s CHOPN (schéma 2) [20]. Během několika posledních let se na poli dlouhodobé péče o nemocné s CHOPN objevily 4 nové fixní lékové kombinace ve skupině dlouhodobě působících duálních bronchodilancií. Tiotropium + olodaterol představuje zcela novou fixní kombinaci bronchodilatačních farmak ze skupiny LAMA (long-acting antimuscarinic agent) **tiotropium** bromidu a ze skupiny LABA (long-acting beta₂-adrenoreceptor agonist) **olodaterolu** a na evropském trhu je dostupná pod obchodním názvem Spiolto RespimatTM. Fixní inhalační kombinace **tiotropium + olodaterol** je pacientům podávána 1krát denně pomocí inhalačního systému Respimat Soft MistTM inhaler (SMI) tvořícího tzv. jemnou vodní mlžinu. Optimální vzor pro inhalaci vodní mlžiny je dlouhý a pozvolný nádech po předchozím pomalém maximálním výdechu.

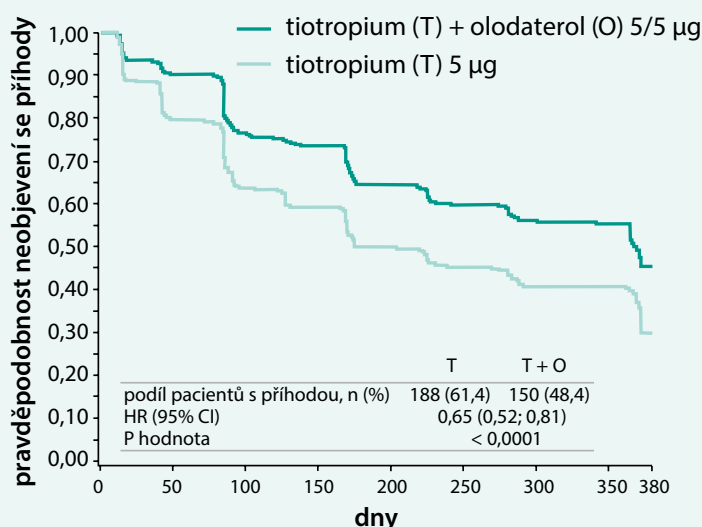
SMI představuje zatím jedinou nepráškovou formu ve skupině léků obsahujících fixní bronchodilatační kombinaci, neboť další 3 varianty fixních kombinací: **aklidiinium + formoterol** (GenuairTM), **glykopyrronium + indakaterol** (BreezhalerTM), **umeklidinium + vilanterol** (ElliptaTM) jsou vždy podávány pomocí práškových inhalačních systémů vyžadujících pro efektivní léčbu rychlý a maximálně usilovný nádechový manévr. První z těchto kombinací (aklidiinium + formoterol) je podávána 2krát denně, všechny ostatní jsou určeny pro jednodenní používání [21].

Obecné problémy klinických studií v oblasti CHOPN

Jakékoliv racionální používání léků je podmíněno usku-tečněním předchozích klinických studií. Randomizované klinické studie jsou obecně nesilnějším nástrojem medicíny založené na důkazech (EBM) [22]. Nicméně např. v oblasti CHOPN je do těchto studií trvale zapojeno pouze 10–20 % reálné populace. Nekuřáci, osoby s překryvem několika respiračních chorob, případně pacienti se závažnými komorbiditami v randomizovaných lékových studiích skoro chybí [23]. Zhruba 80 % nemocných s CHOPN totiž trpí jednou či více relevantními komorbiditami (zejména kardiovaskulárními) [24]. Proto je třeba závěry některých klinických studií vždy vnímat v rámci širších souvislostí s přihlédnutím k jejich metodice včetně šířky vylučovacích kritérií a způsobu statistického hodnocení výsledků. Naopak je třeba vyzdvihnout studie nového typu s designem lépe reflektujícím reálnou populaci CHOPN pacientů. Mezi tyto patří studie v programu TOViTO (schéma 1), např. do studií TONADO 1 a 2 bylo za-

Graf 5. Fixní kombinace tiotropium/olodaterol oddaluje výskyt klinicky významných příhod CHOPN

(definováno jako zhoršení FEV₁ o ≥ 100 ml a/nebo zhoršení kvality života poklesem na škále SGRQ ≥ 4 body a/nebo výskyt těžké exacerbace a/nebo úmrtí)



Adaptováno dle: Buhl et al, kongres ATS 2016, Abstrakt 6916

Schéma 1. Vývojový program klinických studií TOViTO s kombinovanou inhalační léčbou tiotropium + olodaterol

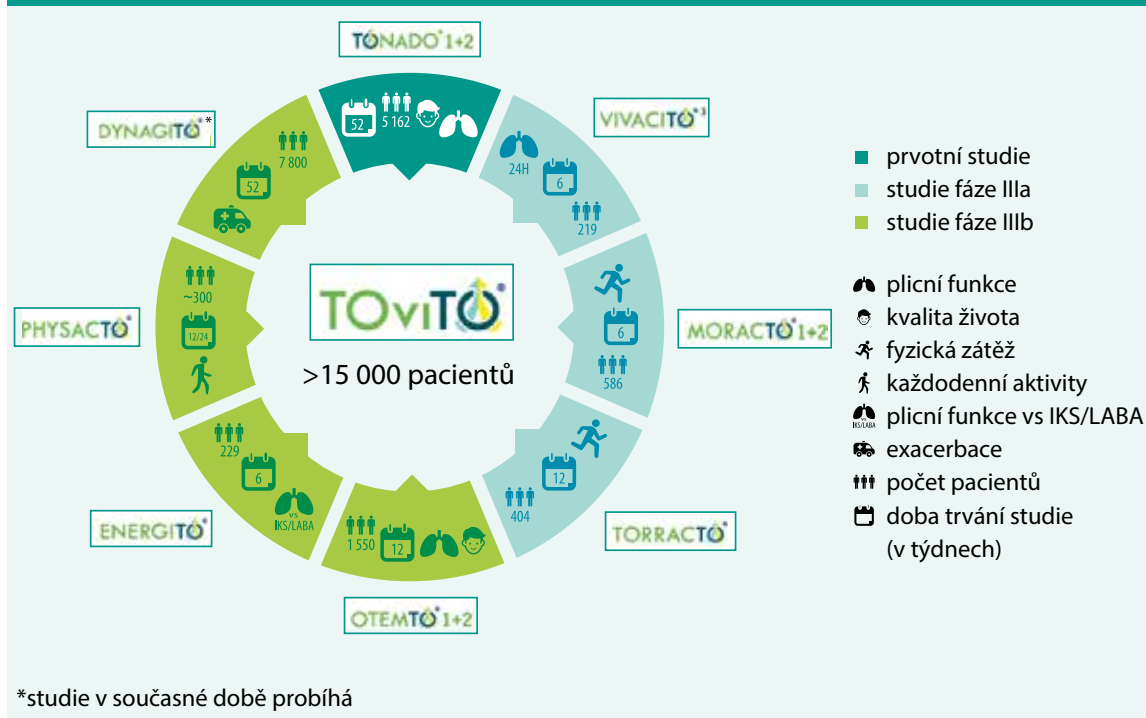
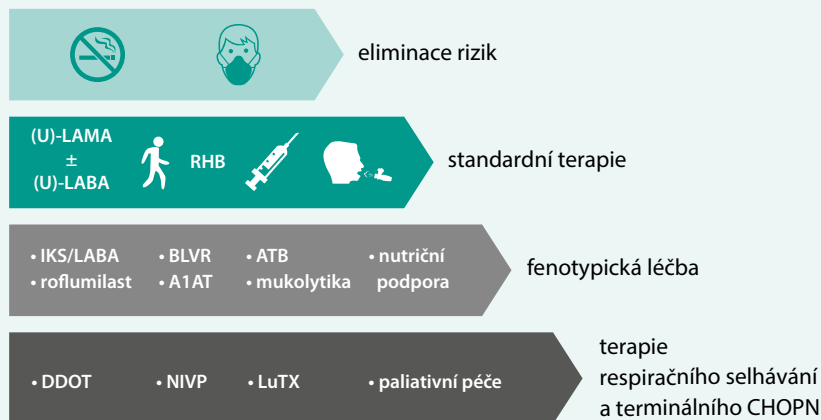


Schéma 2. Zjednodušené schéma léčby CHOPN z roku 2016



Legenda:

ATB – antibiotika A₁AT – substituce alfa₁-antitrypsinu BLVR – bronchoskopická volum-redukce DDOT – dlouhodobá domácí oxygenoterapie IKS/LABA – inhalační kortikoid spolu s dlouhodobě působícím beta₂-mimetikem LuTx – plicní transplantace LVRS – chirurgická volum-redukce (Lung Volume Reduction Surgery) NIVP – neinvazivní ventilační podpora RHB – plicní rehabilitace (U)-LABA – (ultra)-dlouhodobě působící beta₂-mimetikum (U)-LAMA – (ultra)-dlouhodobě působící anticholinergikum

ne Kouřit vyhýbat se rizikovým faktorům pravidelná každodenní aerobní aktivity (nejlépe chůze) vakcinace trénink a kontrola správné inhalační techniky

Koblížek V et al, 2016

řazeno 86 % pacientů s komorbiditami (z toho přibližně 50 % vaskulárními a 20 % kardiálními).

Duální bronchodilatace u CHOPN

Jasný průkaz benefitu duální bronchodilatace (krátkodobě působícími inhalačními léky) u nemocných s CHOPN pochází již z konce minulého století [25]. Důležitým argumentačním podkladem pro používání inhalačních dlouhodobě působících bronchodilatací jako základního kamene dlouhodobé udržovací terapie CHOPN je průkaz parciální reverzibility bronchiální obstrukce přítomné u nemocných s CHOPN (potvrzené zejména výsledky 4 roky trvající studie UPLIFT – Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium). Pacienti s CHOPN na bronchodilatační léky reagují nejen určitým zlepšením parametru FEV_1 , ale zejména redukcí plicní hyperinflace (graf 4). Ruku v ruce se snížením bronchiální obstrukce se tak duální bronchodilatační léčba podílí na redukcí reziduálního objemu [17]. Maximální bronchodilatační potenciál je přítomen u osob s největší mírou poklesu, tedy u pacientů s mírnější obstrukcí (graf 2) [10]. Kombinace obou typů léků, tedy LAMA a LABA, má podklad v jejich aditivním působení [26]. Celosvětově nejpoužívanějším anticholinergně působícím preparátem (LAMA) v oblasti bronchodilatace pacientů s CHOPN je bezesporu tiotropium. **Tiotropium** je efektivní a bezpečné, což je v reálném životě polymorbidních seniorů s CHOPN (průměrný věk nemocných je 65–67 let) velmi důležité [27]. **Olodaterol** představuje nového, bezpečného a efektivního zástupce rozrůstající

se skupiny léků selektivně aktivujících β_2 receptory v dolních dýchacích cestách tzv. LABA [28]. Bezprecedentní globální výzkumný program **TOVITO** zahrnující více než 15 000 pacientů v 8 na sebe navazujících randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích se věnuje komplexnímu posouzení přínosu fixní kombinované bronchodilatace pomocí tiotropia a olodaterolu v oblasti plicních funkcí, exacerbací, kvality života, tolerance fyzické zátěže a reálné aktivity nemocných v domácím prostředí. Část těchto studií již byla publikována, další teprve probíhají (schéma 1) [29].

Působení fixní kombinace tiotropium + olodaterol na základní plicní funkce

Dosud nejrozsáhlejší studií provedenou v programu **TOVITO** představuje 1roční studie **TONADO**. TONADO jsou v podstatě 2 paralelní studie (TONADO 1 se souborem 2 624 pacientů a TONADO 2 se souborem 2 538 pacientů). Primárním cílem obou studií bylo posouzení efektu kombinované (tiotropium + olodaterol) léčby (v porovnání s jednotlivými léčebnými komponenty tiotropiem a olodaterolem) na bronchiální obstrukci CHOPN nemocných se střední, těžkou a velmi těžkou bronchiální obstrukcí (GOLD 2–4) [30]. Hlavními sledovanými spirometrickými parametry bylo FEV_1 , AUC 0–3 (1vteřinový usilovný výdech během prvních 3 hod po aplikaci zkoumaného léku) a FEV_1 těsně (30 min) před aplikací další dávky (tzv. trough FEV_1). Fixní kombinace vedla k signifikantnímu zlepšení plicních funkcí (tedy k redukcí bronchiální obstrukce) v obou primárně

Schéma 3. Stručný přehled novinek v Doporučených postupech pro diagnostiku a léčbu CHOPN z roku 2016

- 1 • alespoň 1krát za život vyšetřit u pacientů s CHOPN hladinu alfa₁-antitrypsinu (A₁AT)

- 1. eliminace rizik
- 2. standardní terapie
- 3. fenotypická léčba
- 4. terapie selhávání a/nebo paliativní péče

- 2 • pravidelně v rámci ambulance sledovat denní fyzické aktivity pacientů s CHOPN (1krát ročně, po dobu týdne/měsíce)
 - fixní kombinace (U)-LAMA + (U)-LABA lze indikovat u každého CHOPN pacienta se zjevnými symptomy, včetně kategorie B

- 3 • u pacientů může dominovat jeden klinický fenotyp CHOPN nebo je již primárně přítomna kombinace různých fenotypů CHOPN
 - nejméně 20 % osob s CHOPN má současně bronchiektázie
 - substituční (augmentační) terapie pomocí A₁AT – emfyzémový fenotyp s FEV_1 30–60 %, absence aktivního nikotinizmu a těžká forma deficitu A₁AT
 - EVR (BLVR) – pacienti, s heterogenním emfyzémem, kteří nejsou schopni a/nebo ochotni podstoupit LVRS, nebo pacienti s dominujícím poškozením dolních laloků
 - použití ATB a/nebo mukolytik – pozitivní přínos v léčbě u fenotypu bronchitického, fenotypu frekventních exacerbací a fenotypu CHOPN s bronchiektáziemi

- 4 • respirační selhávání – vždy posoudit indikaci domácí terapie kyslíkem (dle jejich fyzické aktivity zvážit přenosný zdroj)
 - nemocní s BODE 7–10 – zhodnotit indikaci plicní transplantace
 - všichni pacienti s terminální CHOPN – snaha o paliativní péči

sledovaných parametrech [30]. K tomuto funkčnímu zlepšení docházelo nezávisle na tíži CHOPN a nezávisle na předchozí bronchodilatační léčbě (graf 3) [16].

Působení fixní kombinace tiotropium + olodaterol na kvalitu života, dušnost a bezpečnostní profil

Již studie **TONADO** prokázala signifikantní zlepšení kvality života (hodnoceno dotazníkem nemocnice svatého Jiří/St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) u pacientů léčených fixní kombinací. Incidence nežádoucích příhod při 1roční léčbě byla zcela srovnatelná mezi fixní duální léčbou a jejími monokomponenty [30]. Rovněž 12týdenní studie **OTEMTO** u 1 550 nemocných stadií GOLD 2 a GOLD 3 (paralelní kombinace studií OTEMTO 1 a OTEMTO 2) posuzovala primárně efekt fixní kombinace tiotropium + olodaterol a obou monokomponent na plicní funkce a kvalitu života v porovnání s placebem. Pacienti léčení fixní kombinací dosahovali signifikantního zlepšení v parametru SGRQ (zlepšení o více než 4 body dosahovalo nejen statistické, ale i klinické významnosti). Navíc kombinovaná léčba zlepšila plicní funkce a nebyla spojena s výskytem nežádoucích účinků v porovnání s monokomponenty [31].

24hodinový profil působení fixní kombinace tiotropium + olodaterol na plicní funkce

Konzistenci (setrvalost) léčebného působení inhalační léčby na základní (spirometricky zjištěitelné) plicní funkce v průběhu celých 24 hod po aplikaci fixní kombinace tiotropium + olodaterol se věnovala studie **VIVACITO** využívající nekompletně zkříženého designu. Porovnávala u 219 pacientů s CHOPN (zejména GOLD 2 a GOLD 3) celodenní efekt 6týdenní jednorázové ráno podané léčby pomocí: inhalačního placeba, monoterapie tiotropiem 2,5 µg nebo 5 µg, monoterapie olodaterolem 5 µg a dvou variant fixní kombinace tiotropium + olodaterol 5/5 µg vs 2,5/5 µg na plicní funkce. Obě varianty fixní kombinace bronchodilatací přinášely signifikantní zlepšení plicních funkcí v průběhu celého dne (FEV_1 , AUC_{0-24}), a to nejen v porovnání s placebem, ale i s oběma monoterapiemi. Ilustrativní byl rozdíl v efektu fixní kombinace tiotropium + olodaterol 5/5 µg a placeba (zlepšení FEV_1 o 280 ml), olodaterolu 5 µg (rozdíl FEV_1 o 115 ml), nižší dávky tiotropia 2,5 µg (rozdíl FEV_1 o 127 ml) a vyšší dávky tiotropia 5 µg (rozdíl FEV_1 o 110 ml) [32].

Působení fixní kombinace tiotropium + olodaterol na plicní objemy

Studie **VIVACITO** u více než poloviny zahrnutých CHOPN nemocných (143 osob) prováděla rovněž bodypletyzografické měření FRC (funkční reziduální kapacity), RV (reziduálního objemu), IC (inspirační kapacity) a TLC (totální plicní kapacity). První měření bylo provedeno 2,5 hod a druhé 22,5 hod po podání ranní dávky zkoušeného léku. Všechny tyto parametry (do určité míry ukazatele plicní hyperinflace) byly signifikantně zlepšeny (FRC, RV a TLC klesly a IC vzrostla) při léčbě fixní bronchodilatační

kombinací v porovnání s placebem i oběma monokomponenty. V praxi to znamená, že fixní kombinace tiotropium + olodaterol je schopna redukovat obstrukci dýchacích cest (zvýšit FEV_1), zlepšit vyprazdňování plic na konci klidného výdechu (snížit FRC), redukovat air-trapping po maximálním výdechu (snížit RV) a zvýšit kapacitu dýchání (zvýšit IC) [32].

Optimální načasování léčby duální bronchodilatační léčby

Letos v létě prezentovaná subanalýza pacientů ze studií **TONADO 1** a **TONADO 2** sledovala odlišnost průběhu onemocnění pacientů v kategorii B (tedy symptomatických pacientů s relativně dobrými plicními funkcemi) v případě duální a monokomponentní léčby. Pro detailní popis změny zdravotního stavu pacientů s CHOPN se v posledních 2 letech ve světě objevuje zcela nový parametr, a tím je tzv. klinicky významné zhoršení. Součástí tohoto multikomponentního parametru je hodnota FEV_1 , hodnota celkového skóre SGRQ, výskyt střední nebo těžké exacerbace nebo úmrtí (graf 5). A právě fixní duální léčba kombinací tiotropium + olodaterol je schopna výrazně (o 35 %) redukovat tento citlivý parametr v porovnání s monoterapií tiotropiem [18]. Z tohoto hlediska je zřejmé, že již pro nemocné v GOLD kategorii B se stává fixní duální léčba možností první volby symptomatických pacientů s CHOPN (schéma 2 a schéma 3).

Závěr

Fixní kombinovaná bronchodilatační léčba pomocí tiotropia a olodaterolu je indikována jako udržovací léčba všech symptomatických jedinců s CHOPN. Několik randomizovaných studií fáze III trvajících 6–52 týdnů prokázalo efektivitu této kombinace u nemocných různých stadií (od GOLD 2 do GOLD 4) nezávisle na tíži bronchiální obstrukce a nezávisle na předchozím použití bronchodilatační medikace. Tiotropium + olodaterol jako dlouhodobá léčba, dle studií trvajících od 12 do 52 týdnů, zlepšuje plicní funkce a umožňuje redukci dušnosti a zlepšení kvality života v porovnání s placebem i oběma aktivními monokomponenty. Tiotropium + olodaterol zlepšuje plicní funkce i v porovnání s fixní kombinací flutikason propionát + salmeterol [33]. Navíc kombinace tiotropium + olodaterol redukuje plicní hyperinflaci, zvyšuje inspirační kapacitu a prodlužuje dobu fyzické zátěže tolerované pacienty po 6 a 12 týdnech léčby. Tolerance a bezpečnost léčby pomocí fixní kombinace tiotropium + olodaterol byla (ve studiích fáze III) verifikována jako srovnatelná s podáváním obou monokomponent. Zatím nejsou dostupná data o vlivu této fixní kombinace na mortalitu ani o jejím efektu na exacerbace. Nicméně již v roce 2017 lze očekávat výsledky rozsáhlé 52 týdnů trvající studie **DYNAGITO**, která by měla na otázku týkající se vlivu užívání fixní kombinace na prevenci exacerbací u pacientů s CHOPN odpovědět (schéma 1). Bohužel dosud nebyly publikovány žádné studie „face to face“ porovnávající jednotlivé fixní kombinace mezi sebou, proto nemůžeme učinit jasné zhodnocení, která ze 4 do-

stupných fixních duálních kombinací má nejlepší efekt. Na úplný závěr lze konstatovat, že nová fixní kombinace tiotropium + olodaterol má dostatek důkazů o pozitivním a bezpečném působení na plicní funkce, symptomy a kvalitu života symptomatických nemocných s CHOPN od kategorie B [28–32].

Poděkování

Autoři děkují pracovníkům ÚZIS Praha (RNDr. Jiřímu Jarovskému, Ph.D.) a IBA MU Brno (PhDr. Karlu Hejdukovi) za jejich pomoc při analýze dostupných dat o hospitalizacích a mortalitě pacientů s CHOPN. Současně patří velké poděkování aktivním členům Sekce chorob s bronchiální obstrukcí České pneumologické a ftizeologické společnosti (MUDr. Janu Chlumskému, Ph.D., MUDr. Jaromíru Zatloukalovi, Ph.D., a Mgr. Kateřině Neumannové, Ph.D.), kteří se podíleli konzultacemi na poslední aktualizaci doporučeného postupu pro léčbu CHOPN.

Literatura

1. [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease]. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. GOLD Report (Updated 2016). [19.2.2016]. Dostupné z WWW: <<http://goldcopd.org/copd-diagnosis-management-glance-desk-reference-2016/>>.
2. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM et al. COPD in never smokers. Results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139(4): 752–763. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-1253>>.
3. European COPD Coalition. Prevalence in EU (Updated 2015). Dostupné z WWW: <<http://www.copdcoalition.eu/?s=prevalence+EU&op.x=0&op.y=0>>. [19.2.2016]
4. López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994–2010: a joinpoint regression analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2(1): 54–62. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70232-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70232-7)>.
5. Pike D, Kirby M, Eddy RL et al. Regional Heterogeneity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Pulmonary (3)He Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography. *COPD* 2016; 13(5): 601–609. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2015.1123682>>.
6. Russell DW, Wells JM, Blalock JE. Disease phenotyping in chronic obstructive pulmonary disease: the neutrophilic endotype. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22(2): 91–99. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000238>>.
7. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA et al. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(6): 622–629.
8. Waschki B, Kirsten AM, Holz O et al. Disease Progression and Changes in Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192(3): 295–306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201501-0081OC>>.
9. Watz H, Waschki B, Meyer T et al. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33(2): 262–272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00024608>>.
10. Tantucci C, Modena D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 95–99. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S27480>>.
11. Coultas DB, Mapel D, Gagnon R et al. The health impact of undiagnosed airflow obstruction in a national sample of United States adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(3): 372–377.
12. Kim J, Yoon HI, Oh YM et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1819–1827. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S87766>>.
13. Davis KJ, Landis SH, Oh YM et al. Continuing to Confront COPD International Physician Survey: physician knowledge and application of COPD management guidelines in 12 countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 10: 39–55. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S70162>>.
14. Miravittles M, Vogelmeier C, Roche N et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur Respir J* 2016; 47(2): 625–637. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01170-2015>>.
15. Hizawa N. LAMA/LABA vs ICS/LABA in the treatment of COPD in Japan based on the disease phenotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1093–1102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S72858>>.
16. Ferguson GT, Fležar M, Korn S et al. Efficacy of Tiotropium + Olodaterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Initial Disease Severity and Treatment Intensity: A Post Hoc Analysis. *Adv Ther* 2015; 32(6): 523–536. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12325-015-0218-0>>.
17. Dellacà RL, Pompilio PP, Walker PP et al. Effect of bronchodilation on expiratory flow limitation and resting lung mechanics in COPD. *Eur Respir J* 2009; 33(6): 1329–1337. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00139608>>.
18. Buhl R et al. American Thoracic Society Conference, May 13–May 18, 2016, San Francisco, California, USA. Abstract 6916.
19. Koblížek V, Chlumský J, Zindr V et al. Chronic obstructive pulmonary disease in the light of new guidelines – brief summary of phenotypically oriented guidelines for nonpulmonary physicians. *Vnitř Lek* 2013; 59(6): 505–514.
20. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC et al. What the pulmonary specialists should know about the new inhalation therapies. ERS/ISAM Task force report. *Eur Respir J* 2011; 37(6): 1308–1331. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00166410>>.
21. Dhillon S. Tiotropium/Olodaterol: A Review in COPD. *Drugs* 2016; 76(1): 135–146. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40265-015-0527-2>>.
22. De Soyza A, Calverley PM. Large trials, new knowledge: the changing face of COPD management. *Eur Respir J* 2015; 45(6): 1692–1703. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00179714>>.
23. Niederseer D, Richter SA, Neunhäuserer D et al. Symptomatic chronic obstructive pulmonary disease in clinical trials and in a population-based study. *Sleep Breath* 2015; 19(3): 801–808. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11325-014-1087-5>>.
24. Worth H, Buhl R, Criée CP et al. The ‘real-life’ COPD patient in Germany: The DACCOR study. *Respir Med* 2016; 111: 64–71. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.12.010>>.
25. Campbell S. For COPD a combination of ipratropium bromide and albuterol sulfate is more effective than albuterol base. *Arch Intern Med* 1999; 159(2): 156–60.
26. Tashkin DP, Li N, Kleerup EC et al. Acute bronchodilator responses decline progressively over 4 years in patients with moderate to very severe COPD. *Respir Res* 2014; 15: 102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12931-014-0102-5>>.
27. Tashkin DP, Leimer I, Metzendorf N et al. Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial. *Respir Res* 2015; 16: 65. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12931-015-0216-4>>.
28. Matera MG, Ora J, Cazzola M. Differential pharmacology and clinical utility of long-acting bronchodilators in COPD – focus on olodaterol. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1805–1811. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S73581>>.
29. Tamura T, Kagohashi K, Satoh H. Clinical improvement by tiotropium plus olodaterol. *Respir Med* 2016. pii: S0954-6111(16)30040-3. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.03.010>>.
30. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur Respir J* 2015; 45(4): 969–979. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00136014>>.

31. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015; 109(10): 1312–1319. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.08.002>>.

32. Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM et al. The 24-h lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharm Therap* 2015; 32: 53–59. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2015.04.002>>.

33. Beeh KM, Derom E, Echave-Sustaeta J et al. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler® (ENERGITO® study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 193–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S95055>>.

MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.

✉ vladimir.koblizek@fnhk.cz

Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové
www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 25. 11. 2016

Přijato po recenzi 2. 12. 2016