

CHOPN: NOVINKY A CESTY BUDOUCÍ FARMAKOTERAPIE

Současná medicína není schopna CHOPN vyléčit (zejména hovoříme-li o pokročilých stadiích), ale může její další progresi významně zpomalit. Z dosud publikovaných klinických studií vyplývá, že pokles plicních funkcí (FEV1) je výraznější v časnějších stadiích onemocnění (průměrný pokles o 60 ml/rok ve stadiu GOLD I [Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease] až po pokles o 20 ml/rok ve stadiu GOLD IV). Z hlediska ovlivnění pacientovy další prognózy je tedy velmi významné přesvědčit jej, aby skoncoval s kouřením, jelikož reverzibilita bronchiální obstrukce je právě v časných stadiích onemocnění obecně nejvyšší. S tím souvisí i doporučení včasné léčby.

PARASYMPATOLYTIKUM TIOTROPIUM

Významný krok kupředu v posledních letech znamenalo zavedení dlouhodobě působícího parasympatolytika tiotropia, jež by mělo být podáno co možná nejdříve u pacientů s CHOPN ve stadiu II, nejlépe v kombinaci s rehabilitací a eventuálně následným přidáním dlouhodobě působících beta-2 agonistů (LABA). Aplikace tiotropia významně zlepšuje plicní funkce, snižuje výskyt exacerbací a s nimi spojených hospitalizací a výrazně zlepšuje kvalitu života (studie UPLIFT). Navíc byl zjištěn i jeho příznivý vliv na nižší celkovou mortalitu, ale i mortalitu kardiovaskulární či respirační.¹ Ačkoliv zde byla recentně předestřena otázka kardiovaskulární bezpečnosti, v současné době panuje shoda, že kardiovaskulární riziko je minimální, ovšem u vysoce rizikových nemocných je přesto doporučována větší obezřetnost.² Výsledky studie INSPIRE mj. popisují vyšší výskyt pneumonií a exacerbací vyžadujících léčbu antibiotiky při podání LABA s kortikosteroidem (přesto je však zmiňován příznivý vliv ve smyslu snížení mortality³) než u tiotropia,⁴ což je možné vysvětlit nižší přítomností histondeacetyláz v bronších



MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
Ústavy farmakologie
2. a 3. LF UK, Praha

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) bývá často označována za nemoc nového tisíciletí. Hlavní příčinou stoupající prevalence a incidence je nepochybně kouření (postihne cca 20–25 % kuřáků), i když důležitou úlohu hrají i další faktory, jako znečištění prostředí a recidivující infekce, zvláště pak ve vzájemné kombinaci. V České republice se její výskyt v populaci odhaduje na 7,7 %. Incidence CHOPN se zvyšuje, přesné údaje však většinou chybí. Celosvětově je počet nemocných s CHOPN podle údajů Světové zdravotnické organizace odhadován na 210 milionů (dle jiných zdrojů je udáváno až 600 milionů). Počet nemocných by se v příštích deseti letech mohl zvýšit nejméně o 30 %.

u osob s CHOPN oproti nemocným s astmatem či zdravé populaci. Tyto enzymy jsou přítomny pro rozvinutí účinku kortikosteroidů nezbytné.⁵

Skupina LABA se teprve zcela nedávno rozrostla o zástupce s velmi dlouhým účinkem, tzv. ULABA (ultra-long acting beta-2 agonists), ze kterých se jako první do klinického užívání dostal indacaterol (dříve též QAB149). Tento lék ve studiích *in vitro* vykazuje cca 24krát vyšší afinitu k beta-2 receptorům než k beta-1 receptorům a 20krát vyšší než k beta-3 receptorům, a to prostřednictvím aktivace adenylycyklázy, jež vede ke zvýšení intracelulárního množství cyklického adenosinmonofosfátu, provázenému bronchodilatací způsobenou relaxací přítomné hladké svaloviny.^{6–8} V porovnání s dlouhodobě působícím beta-2 agonistou salmeterolem má indacaterol vyšší vnitřní aktivitu, což je mj. vysvětlováno vlivem na fluiditu buněčných membrán.⁹

MABA

Stále větší zájem vyvolávají dimerické molekuly s duálním mechanismem účinku, které by tak mohly působit současně jako muskarinové antagonisté (LAMA) a beta-2 agonisté (LABA), označované jako tzv. MABA.¹⁰ V případě fixní kombinace LAMA, LABA (event. ULABA) a inhalačního kortikosteroidu hovoříme o „triple kombinaci“ (např. NVA237, indacaterol a mometason), od níž si výzkumníci slibují možnost aplikace pouze 1x denně, a tedy i výrazně vyšší compliance nemocných.

Nabízí se však i obdobná kombinace, ve které by kortikosteroid byl nahrazen některým z inhibitorů fosfodiesterázy PDE-4 (např. tofnilastem, cilomilastem či roflumilastem), event. kombinace inhibitoru PDE-4 a MABA.

Výzkum se mj. ubírá směrem ovlivnění aktivity zánětu v dýchacích cestách, a to jiným mechanismem, než kterým působí kortikosteroidy. Cílovou strukturou pro možné farmakologické ovlivnění jsou receptory pro chemoatrakčně působící interleukin IL-8 (CXCR2), jejichž inhibice (např. perorálně testovaná látka Sch527123) mj. snižuje stupeň poškození plicní tkáně vyvolaného neutrofilů v důsledku jejich nižší migrace, omezuje hyperplazii pohárkových buněk a snižuje tvorbu mucinu.¹¹ Látky s inhibičním účinkem na tyto cytokinové receptory jsou testovány také v léčbě asthma bronchiale či cystické fibrózy.¹²

OSTATNÍ MOŽNOSTI

V léčbě CHOPN se nepochybně uplatňují i zvažují i další lékové skupiny, včetně např. dlouhodobě působících methylxantinů (dofxylin aj.). Velmi významná a slibná je rovněž snaha ovlivnit rovnováhu mezi proteázami a antiproteázami (zejména inhibitor alfa-1-proteázy či alfa-1-antitrypsin).

Literatura

1. Tashkin DP. Impact of tiotropium on the course of moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: the UPLIFT trial. *Expert Rev Respir Med* 2010;4:279–289.
2. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. The cardiovascular risk of tiotropium: is it real? *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:783–792.
3. Kliber A, Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2010;11:56.
4. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD007891.
5. Li XL, Cai SX, Zhao HJ et al. Therapeutic effect of tiotropium bromide powder inhalation in patients with stable bronchiectasis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2010;30:1072–1074.
6. Summerhill S, Stroud T, Nagendra R, Perros-Huguet C, Trevelthick M. A cell-based assay to assess the persistence of action of agonists acting at recombinant human beta(2) adrenoceptors. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2008; 58:189–197.
7. Cazzola M, Matera MG. Novel long-acting bronchodilators for COPD and asthma. *Br J Pharmacol* 2008;155:291–299.
8. Beier J, Beeh KM, Brookman L, Peachey G, Hmissi A, Pascoe S. Bronchodilator effects of indacaterol and formoterol in patients with COPD. *Pulmonary Pharmacol Ther* 2009;22:492–496.
9. Lombardi D, Cuenoud B, Krämer SD. Lipid membrane interactions of indacaterol and salmeterol: Do they influence their pharmacological properties? *Eur J Pharm Sci* 2009;38:533–547.
10. Ray NC, Alcaraz L. Muscarinic antagonist-beta-adrenergic agonist dual pharmacology molecules as bronchodilators: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2009;19:1–12.
11. Holz O, Khalilieh S, Ludwig-Sengpiel A, et al. SCH527123, a novel CXCR2 antagonist, inhibits ozone-induced neutrophilia in healthy subjects. *Eur Respir J* 2010;35:564–570.
12. Chapman RW, Phillips JE, Hipkin RW, Curran AK, Lundell D, Fine JS. CXCR2 antagonists for the treatment of pulmonary disease. *Pharmacol Ther* 2009;121:55–68.

