

# Fixní inhalační trojkombinace v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci

MUDr. Václava Bártů, Ph.D. Plicní oddělení, Medicon, a. s., Praha

**Souhrn:** Typickou charakteristikou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) je obstrukční ventilační porucha, která není ani po podání inhalačního bronchodilatancia zcela reverzibilní. Dalším rysem je postupná progresse bronchiální obstrukce s hyperinflací plic. U CHOPN se v současnosti stále zavádějí nové terapeutické přístupy. Smyslem léčby je zlepšit stávající bronchiální obstrukci a zpomalit progresi choroby. Podle stupně poruchy, fenotypu onemocnění, tíže symptomů a frekvence akutních exacerbací se sestavuje pro každého nemocného léčebná kombinace. Terapii je vhodné individualizovat podle konkrétních nálezů. Pokud se symptomy onemocnění a jejich frekvence nepodaří zredukovat monokomponentním preparátem, je indikována duální kombinace [1]. Kombinační bronchodilatační léčba oproti samotnému bronchodilatátoru zvyšuje na základě rozdílných mechanismů stupeň dilatace bronchiálního stromu. Nově vstupuje do léčby trojkombinace aplikovaná v jednom inhalačním systému. Jedná se o kombinaci dlouhodobě působícího  $\beta_2$ -agonisty (LABA), dlouhodobě působícího antagonisty muskarinových receptorů (LAMA) a inhalačního kortikosteroidu (IKS). Zařazení IKS má za cíl snížit počet exacerbací CHOPN. Trojkombinace je indikována v těch případech, kdy stávající léčba nepřivedla stabilizaci stavu ani zlepšení potíží pacienta.

**Klíčová slova:** chronická obstrukční plicní nemoc, inhalační fixní trojkombinace,  $\beta_2$ -agonisté, anticholinergika, inhalační kortikosteroidy, exacerbace CHOPN

Pro CHOPN je typická námahová dušnost, která postupně pacienta limituje v jeho denní činnosti. Onemocnění obvykle doprovází chronický kašel, někdy s expektorací. Bývá spojen s vyčerpáním, únavou, někdy až s bolestí na hrudníku. Obvyklé jsou i infekce dýchacích cest.

Závažným rizikovým faktorem jsou exacerbace, které mají nepříznivý dopad na prognózu choroby. Projevují se charakteristickými symptomy – progreduje námahová dušnost, snižuje se tolerance fyzické zdatnosti, může dojít i ke klidové dušnosti, zhoršuje se kašel, expektorace sputa. Exacerbace je vždy spojena s rychlým poklesem plicních funkcí. Při těžkém průběhu je nutná hospitalizace, mnohdy dochází i k úmrtí [2]. V léčbě se uplatňují systémové kortikosteroidy, antibiotika a zesílená bronchodilatační léčba.

## Léčba CHOPN

Cílem léčby CHOPN je redukovat symptomy onemocnění, snížit, případně oddálit riziko vzniku a tíže exacerbace. Dle doporučení Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) je lékem první volby v prevenci exacerbací dlouhodobě působící antagonist muskarinových receptorů (LAMA), případně posílený o dlouhodobě působícího  $\beta_2$ -agonistu (LABA) nebo o kombinační léčbu s inhalačními kortikosteroidy (IKS). Velmi častá je dosud aplikace IKS/LABA + LAMA, případně LABA/LAMA + IKS separátně ve dvou inhalačních systémech [1].

Doplnění léčby o IKS je indikováno u pacientů s překryvem CHOPN a asthma bronchiale. Zde IKS zajistí větší stabilitu onemocnění, potlačí alergickou složku a mohou omezit aplikaci tzv. záchranné medikace. Další skupinou mající z IKS profit jsou často exacerbující nemocní [3].

Třetí indikací pro aplikaci IKS/LABA dle GOLD 2017 jsou pacienti s těžkou obstrukční ventilační poruchou, kdy hodnota vteřinové vitální kapacity  $FEV_1 < 50\%$  náležitých hodnot. Perorální léčba

kortikoidy je krátkodobě nezbytná u exacerbace CHOPN, dlouhodobé užití není vhodné pro četné nežádoucí účinky [4].

Mnoho pacientů má dosud i přes tuto kombinovanou terapii nadále akutní exacerbace i několikrát během roku [1, 5]. Novinkou v léčbě těchto nemocných je současné podání fixní trojkombinace v jednom inhalátoru.

## Inhalační trojkombinace v léčbě CHOPN

Dlouhodobě mají v léčbě CHOPN zásadní postavení bronchodilatačně působící LABA a LAMA. Jsou podávány separátně nebo ve fixní duální kombinaci. Oba přípravky poskytují aditivní bronchodilatační efekt v centrálních a periferních dýchacích cestách. Dalším léčebným krokem u pokročilých stadií či při komplikovaném průběhu CHOPN mají IKS. Smyslem kombinované inhalační léčby je na základě rozdílných mechanismů zvýšit stupeň dilatace bronchů a uplatnit protizánětlivý účinek. Od konce roku 2018 je k dispozici fixní „triple“ terapie. Jedná se o inhalační kombinaci beclomethason dipropionátu, formoterol fumarátu a glykopyronium bromidu (BP/FF/GLY) v podání extra jemných částic s aplikací dózovaným aerosolem 2x denně. Doporučení k této léčbě CHOPN vychází z výsledků několika studií.

## Vyhodnocení klinických studií

Řada klinických studií – TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE – prokázala, že dlouhodobá inhalační kombinační léčba IKS/LABA/LAMA v jednorázovém podání je mnohem efektivnější než samostatně aplikované komponenty. Do studií TRILOGY a TRINITY byli zařazeni pacienti, kteří prodělali v posledním roce alespoň dvě exacerbace CHOPN. Fixní trojkombinace BP/FF/GLY byla porovnána jednak s kombinací IKS/LABA (BD/FF) – studie TRILOGY, samotným LAMA (tiotropium) a otevřenou kombinací BD/FF s tiotropiem – studie TRINITY.

Ve studii TRIBUTE byl hodnocen efekt léčby IKS/LABA/LAMA proti kombinaci LABA/LAMA (indakaterol/glykopyronium). Jednalo se o multicentrické randomizované studie. Primárním cílem všech těchto studií byl účinek kombinace BP/FF/GLY na frekvenci mírných a těžkých exacerbací CHOPN během roku. Dalšími výstupy byla vyhodnocení usilovně vydechnutého objemu vzduchu za první sekundu (FEV<sub>1</sub>), změny usilovné vitální kapacity (FVC), doby do první exacerbace, spotřeby tzv. záchranné medikace, indexu změny dušnosti (TDI) a kvality života pacientů dle dotazníku St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ). Jednoznačně došlo k zlepšení ventilačních hodnot a redukci akutních exacerbací o 15 % u studie TRIBUTE a o 23 % u TRILOGY.

V případě srovnání fixní trojkombinace s „otevřenou“ kombinací IKS/LABA a LAMA ve studii TRINITY byl zaznamenán pozitivní výsledek při redukci počtu exacerbací o 29 % během roku u těch pacientů, kteří měli v předcházejícím roce 2 a více exacerbací CHOPN. V ostatních hodnocených parametrech je fixní trojkombinace superiorní léčbě samotným LAMA, dvojkombinací IKS/LABA, LABA/LAMA i otevřené léčbě LAMA + IKS/LABA [2, 5–7].

### Bezpečnostní profil

V uvedených studiích byl hodnocen i bezpečnostní efekt hodnocené fixní trojkombinace. Jako jeden z nejzávažnějších byl posuzován nežádoucí účinek IKS na riziko pneumonie. Nebyl shledán zásadní rozdíl ve výskytu pneumonie u trojkombinace ve srovnání s monoterapií LAMA a duální kombinací IKS/LABA. Dokonce incidence pneumonie u studie TRINITY byla nižší, než byla zjištěna ve studii FLAME. Zde byl hlášen výskyt pneumonie u souboru pacientů léčených kombinací LABA/LAMA 3,2 % a při terapii IKS/LABA 4,8 % [2].

### Další perspektiva

Výhledově se počítá s uvedením dalších preparátů obsahujících trojkombinaci IKS/LABA/LAMA v jednom inhalačním systému.

V nejbližší době bude k dispozici inhalační fixní kombinace flutikason furoát/umeclidinium/vilanterol v podání 1× denně. Bude určen pro shodnou skupinu nemocných. Hlavním cílem této léčby obdobně zůstává redukce počtu exacerbací během roku s následným pozitivním dopadem na kvalitu života, ovlivnění projevů a prognózy onemocnění.

### Závěr

Exacerbace CHOPN je závažný stav ohrožující život pacienta. Je přínosné již v úvodu volit léčbu tohoto chronického onemocnění tak, aby se snížilo, případně oddálilo riziko exacerbace. K dispozici jsou závěry četných klinických studií zaměřených právě na snížení výskytu exacerbace a mezinárodní doporučení GOLD. Výsledky klinických studií jasně demonstrují profit fixní inhalační trojkombinace u symptomatických pacientů s CHOPN a těžkou obstrukční ventilační poruchou s FEV<sub>1</sub> < 50 % náležitých hodnot. Dalším důležitým faktorem pro tuto léčbu je častý výskyt akutních exacerbací CHOPN během roku, anebo současný překryv s asthma bronchiale.

Fixní trojkombinace by měla nahradit dosud podávanou léčbu u těch pacientů, kteří mají navzdory kombinované terapii nadále typické potíže. Tzv. triple fixní terapie je nyní doporučována jako „step up“ léčby v případech, když při dosavadní aplikaci LAMA, IKS/LABA nebo LABA/LAMA má pacient opakované exacerbace [7].

Velkým přínosem je i fakt, že fixní trojkombinace je podávána v jednom inhalátoru a je pro pacienta mnohem komfortnější. Podmínkou této léčby je dobrá spolupráce pacienta včetně ukončení kuřáckého návyku. Důležitou součástí péče o pacienty s CHOPN je i nefarmakologická terapie zaměřená na dechovou rehabilitaci pacienta a posílení fyzické zdatnosti. Všechny tyto kroky směřují ke zpomalení progredujícího onemocnění, snížení rizika exacerbace CHOPN a zlepšení kvality života pacientů.

Literatura na [www.actamedicinae.cz/literatura](http://www.actamedicinae.cz/literatura)

Kontakt: MUDr. Václava Bártů, Ph.D. | Plicní oddělení, Medicon, a. s. | Antala Staška 1670/80, 140 00 Praha 4 | e-mail: vaclava.bartu@mediconas.cz

- 1 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017. Dostupné z: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
- 2 Vestbo, J. – Papi, A. – Corradi, M., et al.: Single inhalare extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*, 2017, 389, s. 1919–1929.
- 3 Švarc, M.: Postavení inhalačních kortikosteroidů v terapii chronické obstrukční plicní nemoci. *Acta medicae*, 2018, 8, s. 3–5.
- 4 Pavord, I. D. – Lettis, S. – Locantore, N., et al.: Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting beta-2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*, 2016, 71, s. 118–125.
- 5 Singh, D. – Papi, A. – Corradi, M., et al.: Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*, 2016, 388, s. 963–973.
- 6 Papi, A. – Vestbo, J. – Fabbri, L., et al.: Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*, 2018, 391, s. 1076–1084.
- 7 Singh, D. – Corradi, M. – Spinola, M., et al.: Triple therapy in COPD: new evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide. *Int J of COPD*, 2017, 12, s. 2917–2928.