

Inhalacijski lijekovi u liječenju stabilne kronične opstruktivne plućne bolesti

Inhaled Pharmacologic Therapy for Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease

GORDANA PAVLIŠA^{1,2}, PETRA HODAK¹, BEA HOHŠTETER¹, MARINA LAMPALO², ANDREA VUKIĆ DUGAC^{1,2}, MIROSLAV SAMARŽIJA^{1,2}

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, ²Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb

SAŽETAK _____ Kronična opstruktivna plućna bolest karakterizirana je trajnom, progresivnom opstrukcijom dišnih putova uzrokovanom upalnom reakcijom u tim putovima i plućnom parenhimu na inhalacijske toksične čestice ili dim. Osnovni su ciljevi farmakološkog liječenja KOPB-a smanjenje simptoma, učestalosti i težine egzacerbacija te poboljšanje podnošenja fizičkog napora i zdravstvenog statusa. Osnova farmakološkog liječenja stabilnoga simptomatskog KOPB-a jesu bronhodilatatori (beta-agonisti i antikolinergici) sami ili u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidima (ICS). Za pacijente koji imaju trajne simptome preporučuje se redovita primjena dugodjelujućih bronhodilatatora. Oni znatno poboljšavaju plućnu funkciju, kvalitetu života vezanu uz zdravlje i smanjuju učestalost egzacerbacija u usporedbi s placebom. Ukupno gledajući, dugodjelujući muskarinski antagonisti (LAMA) dovode do većeg poboljšanja parametara plućne funkcije, smanjenja učestalosti akutnih egzacerbacija uz manje neželjenih događaja u odnosu prema dugodjelujućim beta2-agonistima (LABA). U pacijenata čija bolest nije dobro kontrolirana primjenom monoterapije preporučuje se kombinacijska terapija koja se sastoji od dva dugodjelujuća bronhodilatatora različita mehanizma djelovanja. Kombinacijska terapija LABA-LAMA znatno poboljšava plućnu funkciju, simptome i zdravstveni status s obzirom na monoterapiju. Sigurnosni profil kombinacije LAMA-LABA usporediv je s LABA-om i LAMA-om kada se daje kao monoterapija. U pacijenata koji su skloni egzacerbacijama kombinacija ICS-a s LABA-om učinkovitija je nego bilo koja od ovih komponenta samostalno u poboljšanju plućne funkcije, zdravstvenog statusa i smanjenja učestalosti egzacerbacija. U bolesnika s teškim i jako teškim stupnjem KOPB-a i povišenim rizikom od egzacerbacija trojna terapija koja se sastoji od ICS-a, LABA-e i LAMA-e dodatno poboljšava plućnu funkciju, reducira učestalost egzacerbacija i smanjuje zaduhu u odnosu prema kombinaciji ICS-LABA.

KLJUČNE RIJEČI: kronična opstruktivna plućna bolest, dugodjelujući muskarinski antagonisti, dugodjelujući beta2-agonisti, inhalacijski kortikosteroidi

SUMMARY _____ Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by persistent airflow obstruction caused by chronic inflammatory response of the airways and the lung parenchyma to noxious particles or gases. The main goals of pharmacologic therapy are to reduce symptoms and the frequency and severity of exacerbations, as well as to improve exercise tolerance and health status. The mainstays of drug therapy of stable symptomatic COPD are inhaled bronchodilators (beta-agonists and anticholinergics) alone or in combination with inhaled corticosteroids (ICS). Regular use of long-acting bronchodilators is recommended for the management of patients with persistent symptoms. Compared to placebo, long-acting bronchodilators significantly improve lung function and health-related quality of life while reducing exacerbation rates. Overall, long-acting muscarinic antagonists (LAMAs) lead to greater improvement in lung function parameters, reduction in acute exacerbation rates and fewer adverse effects compared with long-acting beta-2 agonists (LABAs). In patients whose disease is not sufficiently controlled with monotherapy, guidelines recommend combination therapy involving two long-acting bronchodilators with differing modes of action. Compared with monotherapy, LAMA/LABA combination therapy significantly improves lung function, symptoms and health status. The safety profile of the LAMA/LABA combination therapy is similar to the safety profiles of LABAs and LAMAs when administered as monotherapy. In patients prone to exacerbations, an ICS combined with LABA is more effective than either component alone in improving lung function, health status and reducing exacerbations. In patients with severe to very severe COPD and increased exacerbation risk, triple therapy consisting of ICS, LABAs and LAMAs additionally improves lung function, reduces exacerbation rates and dyspnea compared to ICS/LABA combination therapy.

KEY WORDS: chronic obstructive pulmonary disease, long-acting muscarinic antagonists, long-acting beta-2 agonists, inhaled corticosteroids

Uvod

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) karakterizirana je trajnom, progresivnom opstrukcijom dišnih putova uzrokovanom upalnom reakcijom u tim putovima i plućnom parenhimu potaknutom inhalacijskim toksinima. Radi se o bolesti koja je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu, a njezina prevalencija i dalje raste. Porast prevalencije objašnjava se kontinuiranim izlaganjem populacije faktorima rizika, osobito duhanskom dimu, te starenjem populacije čime se produžuje izloženost rizičnim faktorima. Liječenje ove bolesti kompleksno je i sastoji se od niza mjera među kojima osobitu važnost imaju prestanak pušenja, ali i pravilna prehrana, dijagnostika i liječenje komorbiditeta, adekvatna fizička aktivnost, vakcinacija protiv gripe i pneumokoka. Važnost prestanka pušenja ne može se dovoljno naglasiti jer je to mjera koja jedina usporava daljnje propadanje plućne funkcije.

Osnovni ciljevi farmakološkog liječenja KOPB-a jesu smanjenje i olakšanje postojećih simptoma, smanjenje učestalosti i težine akutnih pogoršanja te poboljšanje prognoze bolesti. U izboru farmakološke terapije prednost se daje inhalacijskim lijekovima jer se tako postižu djelotvorne koncentracije lijeka u plućima, a minimalizira rizik od sistemskih nuspojava (1). Osobitost je ovakve formulacije lijekova da se primjenjuju s pomoću inhalatora. Da bi ovaj način primjene bio učinkovit, nužna je edukacija bolesnika i svladavanje pravilne inhalacijske tehnike (2). U toj edukaciji veliku važnost imaju izabrani liječnik obiteljske medicine, farmaceut, specijalist pulmolog i pulmološka medicinska sestra.

U ovom tekstu pregledno ćemo prikazati mehanizme djelovanja, učinke i sigurnosni profil pojedinih skupina inhalacijskih lijekova koji se rabe u liječenju KOPB-a: beta₂-agonista, muskarinskih antagonista i inhalacijskih kortikosteroida.

Beta₂-agonisti

Beta₂-agonisti pripadaju skupini simpatomimetika. Vežanjem za beta₂-adrenergični receptor uzrokuju promjenu konformacije receptora i njegovo sprezanje s pridruženim mu G-proteini- ma. Stimulacijski G-protein sastavljen je od alpha, beta i gamma-podjedinice i najvažniji je glasnički protein za postizanje miorelaksacije. Njegova alpha-podjedinica aktivira enzim adenilat-ciklazu, uzrokujući tako porast konverzije adenozin-trifosfata u ciklički adenozin-monofosfat (cAMP). Ciklički AMP potiče miorelaksaciju aktivacijom enzima protein kinaze A, koja fosforilira regulatorne proteine u glatkom mišićju, te sniženjem intracelularne koncentracije Ca²⁺. Pad koncentracije Ca²⁺ nastaje kao posljedica njegova smanjenog otpuštanja iz endoplazmatskog retikuluma i redukcije ulaza u stanicu na razini membranskih ionskih kanala. Također, razmatra se mogućnost da stimulacijski G-protein potencira miorelaksaciju mehanizmima neovisnima o cAMP-u, primjerice, direktnim povećanjem pro-

vodljivosti membranskih K⁺-kanala, kojima osobito obiluju glatkomišićne stanice bronhalnog stabla (3).

Razlikujemo kratkodjelujuće beta₂-agoniste (engl. *Short-acting beta agonists* – SABA) i dugodjelujuće beta₂-agoniste (engl. *Long-acting beta agonists* – LABA). Na našem je tržištu registriran jedan kratkodjelujući beta₂-agonist, salbutamol (tablica 1.). Pokazano je da SABA-e poboljšavaju simptome i plućnu funkciju u bolesnika s KOPB-om (4). Ipak, da bi se minimalizirala izloženost simpatomimetici- ma i time potencijalni neželjeni kardiovaskularni događaji, SABA se preporučuje samo za akutno olakšanje tegoba.

U obliku monokomponenta na našem je tržištu prisutno nekoliko LABA s različitom dužinom djelovanja i u različitim inhalacijskim uređajima. Salmeterol i formoterol djeluju 12 sati i primjenjuju se dva puta na dan, a indakaterol djeluje 24 sata pa se prema tome primjenjuje jedanput na dan (tablica 1.).

Među dugodjelujućim beta₂-agonistima najviše podataka imamo o salmeterolu koji je najduže prisutan na tržištu. Najveća studija o salmeterolu bila je *TOWARDS A REVOLUTION IN COPD HEALTH* (TORCH) koja je pratila učinke i sigurnost ovog lijeka tijekom razdoblja od tri godine. Pokazano je da salmeterol znatno poboljšava plućnu funkciju, kvalitetu života i smanjuje učestalost egzacerbacija u odnosu prema placebo (5). Formoterol i indakaterol jesu LABA-e koji se odlikuju brzim nastupom djelovanja i dugotrajnim učinkom. Metaanaliza koja je uspoređivala učinkovitost monoterapije LABA-om u bolesnika s umjerenim i teškim KOPB-om pokazala je da je indakaterol najučinkovitiji LABA. Njegova je upotreba povezana sa znatno većim poboljšanjem vrijednosti forsiranog ekspiratornog volumena u 1. sekundi (FEV₁), sniženjem stupnja zaduhe i smanjenjem učestalosti egzacerbacija u odnosu prema drugim LABA-ma (6).

LABA-e su selektivni agonisti beta₂-adrenergičnih receptora. S obzirom na to da na srcu nalazimo i beta₁ i beta₂-adrenergične receptore, postoji fiziološka osnova da bi LABA-e mogle povisiti rizik od kardiovaskularne toksičnosti, osobito pojavu tahiaritmija zbog adrenergične stimulacije. Sigurnosni profil LABA-e u randomiziranim je kontroliranim studijama povoljan s niskom incidencijom važnih kardiovaskularnih neželjenih događaja (7), ali postoji malo studija o njihovom sigurnosnom profilu u neselekcioniranih pacijenata iz svakodnevne kliničke prakse. Potencijalna povezanost hospitalizacija ili smrti vezanih uz srčane aritmije i upotrebu LABA-e istraživana je u studiji koja je uključila više od 76.000 bolesnika iz svakodnevne kliničke prakse. Ova je studija pokazala da je rizik od aritmija povišen u bolesnika s KOPB-om i kardiovaskularnim komorbiditetom, podatkom o aritmijama ili popuštanjem srca (8). S obzirom na to da bolesnici s KOPB-om imaju do pet puta viši rizik od kardiovaskularnog komorbiditeta u odnosu prema svojim vršnjacima koji ne boluju od KOPB-a (9), potreban je dodatni oprez pri primjeni ovih lijekova u bo-

lesnika koji imaju prethodni podatak o aritmijama ili srčanom popuštanju.

Muskarinski antagonisti

Muskarinski antagonisti lijekovi su koji učinak postižu blokadom muskarinskih receptora, a nazivamo ih još i antikolinergici. Dosad je prepoznato pet tipova muskarinskih receptora ($M_1 - M_5$), od čega receptori $M_1 - M_3$ imaju ulogu u funkciji dišnog sustava. M_1 -receptori izraženi su na parasimpatičkim ganglijima. Smatra se da reguliraju ganglionsku transmisiju te olakšavaju (facilitiraju) otpuštanje acetilkolina (ACh) i time aktiviraju postganglijske receptore. M_2 -receptori nalaze se na završetcima kolinergičnih živaca i smatraju se autoreceptorima. Njihovom inhibicijom dolazi do povećanog otpuštanja ACh, stoga se smatraju odgovornima za refleksnu bronhokonstrikciju pri djelovanju neselektivnih antikolinergičnih lijekova (ipratropij-bromid). M_3 -receptore nalazimo na glatkim mišićima distalne traheje i velikih bronha, kao i u submukozi sluznih žlijezda, zbog čega su glavni cilj terapije trajnog KOPB-a. ACh je glavni neurotransmiter kolinergičnog sustava. On se sintetizira u citoplazmi presinaptičkih kolinergičnih neurona. Aktivacijom neurona dolazi do otpuštanja ACh iz presinaptičkih neurona i on dopijeva do postsinaptičkih muskarinskih receptora i za njih se veže. Vežanjem ACh za muskarinske receptore dolazi do stimulacije enzima gvanilat-ciklaze koja pretvara gvanozin-trifosfat u ciklički gvanozin-monofosfat, što ima za posljedicu povećani utok Ca^{2+} u stanice i bronhokonstrikciju. Međutim, antikolinergici vežanjem za muskarinske receptore onemogućuju vezanje ACh i konačan rezultat ovog procesa jest inhibicija konstrikcije glatkog mišića bronha (10).

Dosadašnje spoznaje sugeriraju da antikolinergici imaju i potencijalne protuupalne učinke. Stimulacija M_1 -receptora na bronhalnim epitelnim stanicama dovodi do otpuštanja neutrofilnih i monocitnih kemotaktičnih faktora (11). Pokazano je da monociti / makrofagi izražavaju glasnički RNK M_3 i M_5 -receptora nakon stimulacije interferonom- γ (12). Muskarinske receptore nalazimo i na T-limfocitima. Aktivacija M_1 -receptora na T-limfocitima dovodi do otpuštanja interleukina-2 i njihove proliferacije (13). Imunosni je mehanizam kompleksan i nedovoljno istražen, ali pruža mogućnost dodatnih učinaka antikolinergika na kaskadu upalnih zbivanja u KOPB-u.

Antikolinergike dijelimo na kratkodjelujuće muskarinske antagoniste (engl. *Short-acting muscarinic antagonists* – SAMA) i dugodjelujuće muskarinske antagoniste (engl. *Long-acting muscarinic antagonists* – LAMA). Ipratropij-bromid jedini je predstavnik kratkodjelujućih antikolinergika na našem tržištu (tablica 1.). Među dugodjelujućim antikolinergicima razlikujemo one koji se primjenjuju jedanput na dan (tiotropij, umeklidinij, glikopironij) i one koji se primjenjuju dva puta na dan (akludinij) (tablica 1.).

Antikolinergici su vrlo korisni lijekovi u zbrinjavanju stabilnog KOPB-a. Smatraju se najefikasnijim bronhodilatacijskim lijekovima. To se objašnjava njihovim djelovanjem na vagalni tonus kao jednu od reverzibilnih komponenata u patofiziologiji KOPB-a (14). Drugi je njihov vrlo važan učinak sposobnost prevencije egzacerbacija. Analizom rezultata 9 randomiziranih studija kontroliranih placebom pokazano je da antikolinergici reduciraju rizik od hospitalizacija za 30%, a od respiratorne smrti za 70% u odnosu prema placebo (15).

Što se tiče učinkovitosti i sigurnosti LAMA-e, najviše podataka iz brojnih kliničkih studija i širokoga kliničkog iskustva imamo o tiotropiju koji je u Europi registriran od 2002. godine. Randomizirane, kontrolirane studije koje su pratile učinak tiotropija pokazale su da on poboljšava spirometrijske parametre i zdravstveno stanje bolesnika s KOPB-om. Sistematskom analizom studija koje su uspoređivale tiotropij s ipratropijem pokazano je da je primjena tiotropija povezana s poboljšanjem spirometrijskih parametara, smanjenjem broja egzacerbacija i hospitalizacija te poboljšanjem kvalitete života (16). U randomiziranoj dvostruko slijepoj studiji tiotropij je pokazao bolje učinke na spirometrijske parametre, kao i ostale važne ishode. Nakon godinu dana praćenja FEV_1 mjeren neposredno prije primjene sljedeće doze lijeka bio je viši od vrijednosti pri uključivanju u studiju za $0,12 \pm 0,01$ L u tiotropijskoj grupi, a niži za $0,03 \pm 0,02$ L u ipratropijskoj grupi ($p < 0,001$). Tiotropijska je grupa trebala znatno manje salbutamola, imala je znatno niži stupanj zaduhe i bolju kvalitetu života. Važan je nalaz ove studije da je tiotropij reducirao broj egzacerbacija za 24%, produžio vrijeme do prve egzacerbacije i vrijeme do prve hospitalizacije u usporedbi s ipratropijem (17). Metaanaliza 22-ju studija u koje je ukupno uključeno više od 23.000 ispitanika potvrdila je da primjena tiotropija znatno reducira rizik od egzacerbacija. Analizom je dobiveno da je potrebno 16 bolesnika liječiti tiotropijem kako bi se prevenirala jedna egzacerbacija (18). Ove opservacije podupiru preporuke smjernica da se dugodjelujući bronhodilatatori trebaju rabiti u pacijenata s perzistentnim simptomima i povišenim rizikom od nepovoljnog ishoda (1).

U direktnoj usporedbi sa salmeterolom primjena tiotropija rezultirala je boljom bronhodilatacijom, smanjenjem zaduhe i broja egzacerbacija te produženjem vremena do prve egzacerbacije (19). Također je pokazano da je tiotropij bolji od Indakaterola u prevenciji egzacerbacija (20).

Upravo je prevencija egzacerbacija vrlo važan cilj liječenja stabilnog KOPB-a. Naime, učestale egzacerbacije povezane su s pogoršanjem kvalitete života, ubrzanim smanjenjem plućne funkcije i povišenim mortalitetom (1). Zbog sposobnosti LAMA-e da smanjuje učestalost egzacerbacija skupina europskih eksperata preporučuje tiotropij kao lijek izbora pri monoterapiji dugodjelujućim bronhodilatatorom (21).

Inhalacijski antikolinergici jesu lijekovi koji se općenito vrlo

dobro podnose. Na temelju patofiziološkog učinka očekivane nuspojave jesu suhoća usta, retencija urina i glaukom kao posljedica midrijaze. U kliničkim studijama s inhalacijskim antikolinergicima u pacijenata s KOPB-om zamijećena je niska incidencija antikolinergičnih nuspojava. Najčešća nuspojava jest suhoća usta, ali je rijetko bila takva intenziteta da bi iziskivala povlačenje iz studije (17). Učestalost neželjenih događaja manja je pri primjeni LAMA-e u odnosu prema LABA-i (22). Što se tiče sigurnosnog profila tiotropija, najviše podataka dobiveno je iz studije UPLIFT koja je 4 godine pratila učinke i sigurnost tiotropija u odnosu prema placebo u bolesnika s KOPB-om. Incidencija ozbiljnih neželjenih događaja bila je niža u tiotropijskoj grupi. U toj je grupi bio niži rizik od kongestivnoga srčanog zatajenja, koronarne bolesti, infarkta miokarda, egzacerbacije KOPB-a, respiratornog zatajenja. Možemo, dakle, reći da rezultati ove studije s četverogodišnjim praćenjem ishoda upućuju na to da tiotropij zapravo reducira rizik od neželjenih kardiovaskularnih i respiratornih događaja (23).

Kombinacijska terapija dugodjelujućim bronhodilatatorima

U pacijenata čiji simptomi nisu dobro kontrolirani primjenom jednoga dugodjelujućeg bronhodilatatora racionalno je dodati drugi dugodjelujući bronhodilatator različita mehanizma djelovanja jer se time postiže aditivni učinak. Moguće je da, djelujući na različita mjesta u dišnom putu, kombinacija beta₂-agonista i muskarinskih antagonista poboljšava bronhodilatacijski učinak. Naime, muskarinski se receptori nalaze u proksimalnijim dijelovima dišnog puta, dok su beta₂-adrenoreceptori pretežno smješteni na glatkim mišićnim stanicama malih dišnih putova (24). Usto, studije *in vitro* sugeriraju postojanje komplementarne interakcije između kolinergičnog i adrenergičnog puta. Dodatak beta₂-agonista antikolinergicima smanjuje oslobađanje ACh modulacijom kolinergične transmisije preko presinaptičkih beta₂-receptora čime se povećava bronhorelaksacija inducirana muskarinskim antagonistima (25). Kombinacijska terapija dugodjelujućim bronhodilatatorima može se primijeniti s pomoću odvojenih inhalatora ili fiksnom kombinacijom u jednom uređaju. Primjena fiksne kombinacije preko jednog inhalatora ima prednosti što se tiče jednostavnosti i praktičnosti upotrebe i poboljšava adherenciju bolesnika (26).

Na našem tržištu postoji nekoliko fiksni kombinacija lijekova LABA-LAMA: tiotropij-olodaterol, umeklidinij-vilanterol, glikopironij-indakaterol, aklidini-formoterol (tablica 1.).

Primjena fiksni kombinacija LAMA-LABA znatno poboljšava plućnu funkciju u odnosu prema primjeni monokomponenta. Usto kombinacije LABA-LAMA poboljšavaju simptome i zdravstveni status u odnosu prema monoterapiji (27). Metaanaliza 10 studija koje su uključile više od 10.000 ispitanika pokazala je da kombinacija tiotropija s LABA-om (salmeterolom, formoterolom ili indakaterolom) statistički značajno poboljšava

FEV₁ i poboljšava kvalitetu života u odnosu prema tiotropiju u monoterapiji. Dodavanje tiotropija LABA-i smanjilo je učestalost egzacerbacija, dok dodavanje LABA-e tiotropiju nije utjecalo na učestalost egzacerbacija (28).

Fiksne kombinacije LABA-LAMA pokazale su dobar sigurnosni profil. Prema podacima randomiziranih kontroliranih studija, fiksne kombinacije LAMA-LABA ne povišavaju kardiovaskularni rizik u odnosu prema monokomponentama. Velika metaanaliza koja je uključila 23 randomizirane kontrolirane studije da bi istražila kardiovaskularni sigurnosni profil i utjecaj na mortalitet pokazala je da do sada registrirane fiksne kombinacije LAMA-LABA ne utječu na mortalitet u odnosu prema monokomponentama. Najčešći ozbiljan kardiovaskularni štetni događaj bila je fibrilacija atrijska koja je zabilježena u manje od 4 slučaja na 1000 bolesnika. Ova metaanaliza pokazala je da najniži kardiovaskularni rizik ima fiksna kombinacija tiotropij-olodaterol 5/5 µg i aklidini-formoterol 400/12 µg čiji je sigurnosni profil usporediv s placebo (29). Nedostatak randomiziranih kontroliranih studija u procjeni ukupne sigurnosti lijeka jest što su takve studije rađene na visokoselektiranoj skupini bolesnika koja uglavnom isključuje bolesnike s KOPB-om i kardiovaskularnim komorbiditetima. To može rezultirati potencijalnim biasom, s obzirom na to da su kardiovaskularni bolesnici skloniji razvoju kardiovaskularnih neželjenih događaja. Zbog toga očekujemo da će nam postmarkentiške opservacijske studije dati više podataka o ukupnoj sigurnosti pojedinih kombinacija.

Kombinacija inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih bronhodilatatora

Inhalacijski se kortikosteroidi (ICS) u bolesnika s KOPB-om rabe u kombinaciji s dugodjelujućim bronhodilatatorima. Primjena kombinacije LABA-ICS indicirana je u simptomatskih bolesnika koji imaju ponovljene egzacerbacije, što znači dvije ili više u godinu dana ili jednu koja je nalogala bolničko liječenje (1). Usto, primjena je inhalacijskog kortikosteroida uz dugodjelujući bronhodilatator nezaobilazna u bolesnika koji imaju miješani fenotip KOPB-a i astme (ACO). ACO je karakteriziran trajnom opstrukcijom, uz prisutnost kliničkih karakteristika svojstvenih astmi kao što su bronhalna hiperreaktivnost i atopija (30, 31).

Na našem tržištu prisutne su tri formulacije fiksne kombinacije LABA-ICS koje su registrirane za liječenje KOPB-a: salmeterol/flutikazon, formoterol/budezonid, formoterol/beklometazon koji se primjenjuju dva puta na dan te flutikazonfuroat/vilanterol koji se primjenjuje jedanput na dan (tablica 1.).

Dvije velike studije kombinacijske terapije bile su *Towards a Revolution in COPD Health* (TORCH) i *Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations* (INSPIRE). Studija TORCH provedena je na 6112 bolesnika s umjerenim i teškim KOPB-om. Pokazala je da fiksna kombi-

nacija salmeterola i flutikazona rezultira znatno boljom bronhodilatacijom, poboljšanjem zdravstvenog statusa i znatno smanjuje učestalost egzacerbacija u odnosu prema placebo ili monokomponentama (5). U studiji INSPIRE fiksna je kombinacija salmeterol/flutikazon uspoređivana s monoterapijom tiotropijem u bolesnika s pretežno teškim KOPB-om. Primjena kombinacije salmeterol/flutikazon rezultirala je znatno nižim mortalitetom i boljim zdravstvenim statusom bolesnika s KOPB-om (32). Naknadne su analize pokazale da je učestalost pneumonija bila veća u flutikazon/salmeterolskoj grupi (33). Najčešće nuspojave primjene ICS-a u bolesnika s KOPB-om jesu oralna kandidijaza, promuklost i pneumonije (34). Zdravstvenu je javnost osobito zabrinula povećana pojavnost pneumonija pri primjeni kombinacije LABA-ICS povezane s primjenom flutikazona. Povećana učestalost pneumonija nije konzistentno potvrđena za sve formulacije LABA-ICS. Metaanaliza podataka 7 randomiziranih studija (engl. *Randomised clinical trials – RTC*) koje su trajale barem 6 mjeseci pokazala je da primjena budezonida ne povisuje rizik od pneumonija u bolesnika s KOPB-om (35). Također RTC proveden u realnoj populaciji koji je uspoređivao LABA-ICS s uobičajenom terapijom u bolesnika s KOPB-om pokazao je da LABA-ICS reducira egzacerbacije za 8,4% i poboljšava simptome, a nije nađena razlika u pojavnosti pneumonija niti potrebi za posjete zdravstvenoj službi (36).

Identifikacija biomarkera koji bi mogao predvidjeti odgovor na primjenu ICS-a pomogla bi u procjeni rizika i koristi primjene ovih lijekova u stabilnoj fazi KOPB-a. Jedan od markera koji obećava i intenzivno se istražuje jesu eozinofili u krvi. Pokazano je da postoji povezanost između povećanog broja eo-

zinofila u perifernoj krvi i rizika od egzacerbacija (3). Također, što je njihov postotak u ukupnom broju leukocita veći, to je i redukcija egzacerbacija primjenom ICS-a veća (38). Ipak, za sada nije jasno definirana vrijednost eozinofila koja bi sa sigurnošću mogla pretkazati rizik od pojave egzacerbacija, kao ni ona koja bi se rabila u kliničkoj praksi za vođenje terapije ICS-om.

Za bolesnike s trajnim tegobama koji imaju česte egzacerbacije unatoč primjeni kombinacija lijekova LABA-LAMA ili LABA-ICS preporučuje se primjena trojne terapije koja uključuje LABA-u, LAMA-u i ICS. Ona se može osigurati s pomoću zasebnih inhalatora, a trenutačno na našem tržištu postoji i trojna kombinacija lijekova u jednom uređaju (beklometazon/formoterol/glikopironij) (tablica 1.). Nađeno je da je primjena trojne terapije beklometazon/formoterol/glikopironija bolja od beklometazon/formoterola u poboljšanju FEV₁ i smanjenju zaduhe te da trojna terapija reducira egzacerbacije za 23% u odnosu prema dvojnjoj terapiji (39). Pokazano je da je primjena beklometazon/formoterol/glikopironija u jednom inhalatoru jednako učinkovita kao i primjena beklometazon/formoterola plus tiotropija u dva inhalatora pri redukciji egzacerbacija i poboljšanju spirometrijskih parametara (40).

Zaključak

Danas na raspolaganju imamo širok raspon različitih inhalacijskih lijekova namijenjenih liječenju stabilnog KOPB-a. Oni su različita mehanizma djelovanja, sigurnosnog profila i farmakokinetičkih karakteristika. To nam omogućava krojenje terapije tako da se što bolje zadovolje potrebe svakog bolesnika.

TABLICA 1. Izbor inhalacijskih lijekova u Hrvatskoj

Skupina inhalacijskih lijekova	Doziranje > 1x dan	Doziranje 1x dan
SABA kratkodjelujući beta2-agonisti	salbutamol	
SAMA kratkodjelujući muskarinski antagonisti	ipratropij-bromid	
LABA dugodjelujući beta2-agonisti	salmeterol formoterol	indakaterol
LAMA dugodjelujući muskarinski antagonisti	akludinij	umeklidinij tiotropij glikopironij
Fiksna kombinacija LAMA-LABA	akludinij-formoterol	tiotropij-olodaterol umeklidinij-vilanterol glikopironij-indakaterol
Fiksna kombinacija LABA / ICS	salmeterol / flutikazon formoterol / budezonid formoterol / beklometazon	flutikazonfuroat / vilanterol
Fiksna kombinacija LABA / LAMA / ICS	beklometazon / formoterol / glikopironij	

LITERATURA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2018 Report. Dostupno na: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf. Datum pristupa: 26. 9. 2018.
2. Vukić Dugac A. Pravilna uporaba inhalera – put kontroli astme. *Medicus* 2013;22:25–31.
3. Johnson M. Molecular mechanisms of beta(2)-adrenergic receptor function, response, and regulation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:18–24. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.11.012.
4. Ram FS, Sestini P. Regular inhaled short acting beta2 agonists for the management of stable chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2003;58:580–4.
5. Calverley PM, Anderson JA, Celli B i sur. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–89. DOI: 10.1056/NEJMoa063070.
6. Donohue JF, Betts KA, Du EX i sur. Comparative efficacy of long-acting β_2 -agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:367–81. DOI: 10.2147/COPD.S119908.
7. Ferguson GT, Funck-Brentano C, Fischer T, Darken P, Reisner C. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. *Chest* 2003;123:1817–24.
8. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012;142:305–11. DOI: 10.1378/chest.11-1597.
9. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:631–9. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
10. Barnes PJ. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2004;117:24S-32S.
11. Koyama S, Rennard SI, Robbins RA. Acetylcholine stimulates bronchial epithelial cells to release neutrophil and monocyte chemotactic activity. *Am J Physiol* 1992;262:L466–71. DOI: 10.1152/ajplung.1992.262.4.L466.
12. Mita Y, Dobashi K, Suzuki K, Mori M, Nakazawa T. Induction of muscarinic receptor subtypes in monocytic/macrophagic cells differentiated from EoL-1 cells. *Eur J Pharmacol* 1996;297:121–7.
13. Nomura J, Hosoi T, Okuma Y, Nomura Y. The presence and functions of muscarinic receptors in human T cells: the involvement in IL-2 and IL-2 receptor system. *Life Sci* 2003;72:2121–6.
14. Disse B. Antimuscarinic treatment for lung diseases from research to clinical practice. *Life Sci* 2001;68:2557–64.
15. Salpeter SR. Bronchodilators in COPD: impact of beta-agonists and anticholinergics on severe exacerbations and mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:11–8.
16. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD009552. DOI: 10.1002/14651858.CD009552.pub3.
17. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP i sur.; Dutch/Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209–16.
18. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD002876. DOI: 10.1002/14651858.CD002876.pub2.
19. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M i sur. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399–404.
20. Declamer ML, Chapman KR, Dahl R i sur. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;5:24–33. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70158-9.
21. Ninane V, Corhay J-L, Germonpré P i sur. Inhaled treatment of COPD: a Delphi consensus statement. *Int Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:793–801. DOI: 10.2147/COPD.S125564.
22. Chen WC, Huang CH, Sheu CC i sur. Long-acting beta2-agonists versus long-acting muscarinic antagonists in patients with stable COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Respirology* 2017;22:1313–9. DOI: 10.1111/resp.13100.
23. Tashkin DP, Celli B, Senn S i sur.; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543–54. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
24. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting b2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:257–67. DOI: 10.1016/j.pupt.2010.03.003.
25. Brichetto L, Song P, Crimi E, Rehder K, Brusasco V. Modulation of cholinergic responsiveness through the beta-adrenoceptor signal transmission pathway in bovine trachealis. *J Appl Physiol* 2003;95:735–41. DOI: 10.1152/jappphysiol.00028.2003.
26. Tashkin DP, Ferguson GT. Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2013;14:49. DOI: 10.1186/1465-9921-14-49.
27. Price D, Østrem A, Thomas M, Welte T. Dual bronchodilation

- in COPD: lung function and patient-reported outcomes – a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;12:141–68. DOI: 10.2147/COPD.S116719.
28. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD008989. DOI: 10.1002/14651858.CD008989.pub3.
29. Rogliani P, Matera MG, Ora J, Cazzola M, Calzetta L. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:3469–85. DOI: 10.2147/COPD.S146338.
30. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis (obnovljeno 2016.). Astma&COPD overlap syndrome (APPENDIX A1). Dostupno na: <https://gold-copd.org/asthma-copd-asthma-copd-overlap-syndrome/>. Datum pristupa: 26. 9. 2018.
31. Pelicarić D, Popović-Grle S. Fenotipovi KOPB-a. *Medicus* 2016;25:81–9.
32. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA i sur.; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19–26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC.
33. Calverley PMA, Stockley RA, Seemungal TAR i sur. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505–12. DOI: 10.1378/chest.09-2992.
34. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3.
35. Sin DD, Tashkin D, Zhang X i sur. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;374:712–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61250-2.
36. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N i sur.; Salford Lung Study Investigators. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016;375:1253–60. DOI: 10.1056/NEJMoal608033.
37. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P i sur. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:965–74. DOI: 10.1164/rccm.201509-1869OC.
38. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:435–42. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00106-X.
39. Singh D, Papi A, Corradi M i sur. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:963–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
40. Vestbo J, Papi A, Corradi M i sur. Single inhaler 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;389:191–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Doc. dr. sc. Gordana Pavliša, dr. med.
Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“,
KBC Zagreb
Jordanovac 104, 10000 Zagreb, Hrvatska
e-mail: gordana_pavlis@net.hr
Tel.: + 385 1 2385 203

PRIMLJENO/RECEIVED:

20. 8. 2018./August 20, 2018

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

26. 9. 2018./September 26, 2018

