

Obrázek 2. Léčebné schéma navržené GOLD 2009

I: Lehké	II: Středně těžké	III: Těžké	IV: Velmi těžké
FEV1/FVC < 0,70 FEV1 ≥ 80 % n. h.	FEV1/FVC < 0,70 50 % ≤ FEV1 < 80 % n. h.	FEV1/FVC < 0,70 30 % ≤ FEV1 < 50 % n. h.	FEV1/FVC < 0,70 FEV1 < 30 % n. h. nebo FEV1 < 50 % plus chronické respirační selhání
Aktivní snížení všech rizikových faktorů včetně kouření cigaret; očkování proti chřipce; edukace pacienta			
Přidej SABA nebo SAMA (event. jejich kombinaci) (podle potřeby)			
Přidej pravidelnou léčbu jedním nebo více inhalačními bronchodilatancií s dlouhodobým působením			
Přidej rehabilitaci			
Přidej inhalalační kortikosteroidy při opakovaných exacerbacích			
Přidej DDOT dle indikací při chronické respirační insuficienci			
Zvaž chirurgickou léčbu			

- zlepšení kvality života
- prevence a léčba komplikací
- prevence a léčba exacerbací
- redukce úmrtnosti

Bronchodilatancia

Bronchodilatancia mají zásadní význam v léčbě CHOPN. Podávají se podle potřeby ke zmírnění příznaků a také pravidelně k prevenci potíží. Působí tak, že zlepšují ventilační hodnoty díky snížení tonu hladkých svalů průdušek, zlepšují vyprazdňování plic, snižují plicní hyperinflaci, zvyšují toleranci námahy. Na základě medicíny založené na důkazech se do popředí dostaly inhalační β₂-agonisté s dlouhodobým působením (LABA – Long Acting Beta Agonists) formoterol a salmeterol a nově nyní indacaterol, představitel nové skupiny tzv. ultra-LABA či U-LABA (inhalační beta2-adrenergní agonista s ultradlouhým účinkem).

Inhalační beta2-agonisté s krátkodobým účinkem (SABA – short acting beta2-agonists)

Podáváme je preventivně nebo jako léky zmírňující příznaky dle potřeby nebo pravidelně. Jejich účinek nastupuje rychle, označujeme je také jako **RABA** – rapid acting beta2-agonists. Všechna bronchodilatancia zvyšují toleranci tělesné zátěže. Nejčastěji používaná SABA jsou salbutamol, fenoterol a terbutalin.

Inhalační beta2-agonisté s dlouhodobým účinkem (LABA – long acting beta2-agonists)

Nyní podáváme LABA již od II. stadia nemoci, a to pravidelně. Podávají se 2x denně, mezi LABA v současnosti užívaná patří formoterol (ten má současně RABA efekt – nástup účinku do 3 minut) a salmeterol. LABA rovněž snižují exacerbace, snižují poškození respirační-

ho epitelu indukované *Haemophilus influenzae* a *Pseudomonas aeruginosa*. Vzhledem ke komorbiditám, hlavně ICHS, si musíme být vědomi možného sklonu k arytmiím u některých pacientů. V prosinci 2009 byl registrován v Evropské unii první zástupce zcela **nové třídy inhalačních bronchodilatancií, tzv. ultra-LABA** či U-LABA (inhalační beta2-adrenergní agonista s ultradlouhým účinkem) – indacaterol s 24hodinovou bronchodilatací a současně s rychlým nástupem účinku (do 5 minut). Ihned po aplikaci se může vyskytnout cca do 30 sekund suchý kašel, ale jde o naprosto benigní a krátkodobý jev.

Inhalační anticholinergikum s krátkodobým účinkem (SAMA – short acting muscarinic antagonists)

Ipratropium bromid je neselektivní anticholinergikum, které blokuje M3 a rovněž M2, což je méně výhodné. Dávkování by mělo být 4x denně po 2–4 vdeších, léčba v roztoku je výhodná u exacerbací. Možné nežádoucí účinky jsou suchost v ústech a hořkost v ústech. Při aplikaci ipratropia je třeba se vyvarovat kontaktu s očima a zvláště opatrní musíme být u pacientů s glaukomem. Vysoké dávky ipratropia mohou způsobit potíže s močením u pacientů s hyperplazií prostaty.

Inhalační anticholinergikum s dlouhodobým účinkem (LAMA – long acting muscarinic antagonist)

Tiotropium bromid je specifický, kompetitivní, reverzibilní antagonist muskarinových receptorů s dlouhodobým působením (M1, M3). Minimální působení po dobu 24 hodin umožňuje podávání 1x denně. Léčba tiotropiem je ve srovnání s léčbou ipratropiem ve všech ukazatelích lepší. Tiotropium zlepšuje toleranci

zátěže, snižuje počet a tíži exacerbací a zlepšuje kvalitu života nemocných. V roce 2008 byla dokončena čtyřletá klinická studie UPLIFT (4). Studie měla otestovat hypotézu, že tiotropium může snížit progresi CHOPN definovanou redukcí poklesu průměrné hodnoty FEV1. Tento primární cíl studie dosažen nebyl. Následná subanalýza potvrdila parciální snížení progresu obstrukce pro druhé stadium nemoci, tedy u nemocných s méně pokročilou nemocí. Studie UPLIFT naopak potvrzuje, že dlouhodobé podávání tiotropia statisticky významně snižuje počty kardiálních a respiračních závažných nežádoucích účinků v porovnání s kontrolní skupinou léčenou standardní medikací pro CHOPN. Tiotropium oproti této léčbě snižuje především výskyt městnavého srdečního selhání, infarktu myokardu, exacerbací CHOPN, dušnosti a respiračního selhání a neovlivňuje počty cévních mozkových příhod (5).

Titropium má s současné době výsadní postavení v léčbě stabilizované CHOPN. Je indikováno od středně těžké CHOPN (stadium II).

Metylxantiny (teofyliny)

Teofyliny jsou stále u CHOPN používány. Vzhledem k malému terapeutickému oknu mohou být při vyšších dávkách toxické. Mají se používat pouze teofyliny s prodlouženým účinkem a navíc je možné sledovat hladinu teofylinu v séru.

Inhalační kortikosteroidy u stabilizované CHOPN

Nejsou indikovány vzhledem ke kortikorezistenci jako monoterapie stabilní formy CHOPN (6).

Indikace pro systémovou léčbu kortikosteroidy

Systémově podané kortikosteroidy jsou přínosné hlavně pro léčbu exacerbací CHOPN. Urychlují uzdravení nemocných a přispívají k dřívějšímu obnovení plicních funkcí. Doporučuje se například podat 30–40 mg prednisonu denně po dobu 10 dní.

U CHOPN se nyní nedoporučuje dlouhodobé podávání orálních kortikosteroidů v léčbě stabilní formy nemoci.

Fixní kombinace inhalačního kortikosteroidu a LABA

V klinických studiích byla ověřena účinnost fixní kombinace salmeterol/fluticason v dávce 50/500 µg dvakrát denně v inhalačním systému Diskus a kombinace budesonid/for-

SPIRIVA® lék 1. volby^{5,6}

VČASNÁ LÉČBA¹ | *pro aktivní budoucnost^{2,3}*



NOVÁ subanalýza naivních pacientů s CHOPN* ze studie UPLIFT® prokázala, že včasné zahájení léčby přípravkem SPIRIVA® signifikantně:⁴

- ▶ **Zlepší plicní funkce**
až po dobu 4 let ve srovnání s kontrolou
- ▶ **Zlepší kvalitu života**
až po dobu 4 let ve srovnání s kontrolou

SPIRIVA®
(tiotropium)

Více ze života.



*Naivní pacienti: během randomizace studie nepoužívali inhalační LABA, ICS, theofyliny ani anticholinergika.

SPIRIVA® je indikována pro udržovací bronchodilatační léčbu zmírňující symptomy pacientů s CHOPN. Ačkoliv SPIRIVA® nezměnila roční míru polesu plicních funkcí, podle sekundárních sledovaných parametrů ve studii UPLIFT® zachovala zlepšení plicních funkcí ve srovnání s kontrolou po dobu 4 let. V dlouhodobých studiích s přípravkem SPIRIVA® byly nejčastěji hlášenými anticholinergními nežádoucími účinky sucho v ústech (14%) s mírným projevem.

Literatura: 1. GOLD Update 2009, www.goldcopd.org. 2. Tashkin DP et al. on behalf of UPLIFT® study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008;359:1543-1554. 3. Casaburi et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and outpatient rehabilitation in patients with COPD. Chest. 2005;127:809-817. 4. Toosters et al. On behalf of the UPLIFT® investigators. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT® trial. Eur Respir J, 2010, Feb 28. 5. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu CHOPN - stabilní fáze, Praha 2010. 6. Barnes PJ. Drugs for airway disease. Medicine (Abingdon) 2008;36(4):181-190.

Zkrácená informace o přípravku: **Léčivá látka:** Tiotropium 18 µg v jedné tobolce. **Léková forma:** Prášek k inhalaci v tvrdých tobolkách. **Indikace:** Udržovací bronchodilatační léčba ke zmírnění příznaků chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN). **Dávkování:** Inhalace obsahu 1 tobolky 1x denně ve stejnou denní dobu pomocí inhalační pomůcky HandiHaler®. **Zvláštní skupiny:** Starší pacienti, pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jaterních funkcí mohou užívat doporučené dávky. Nepodávat mladším 18ti let. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na tiotropium, atropin, jeho deriváty nebo pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nelze použít jako zahajovací léčbu akutních záchvatů bronchospasmu. Časné alergické reakce jsou možné. Opatrnost u pacientů s glaukomelem s úzkým úhlem, hyperplazií prostaty, obstrukcí hrdla močového měchýře. Možnost bronchospasmu způsobeného inhalací (inhalačně podávané léky). Zvyšování plazmatické koncentrace při středně těžkém / těžkém postižení renálních funkcí (CKr50ml/min) – zvážit převahu očekávaného přínosu nad možnými riziky. Varovat před vniknutím prášku do očí pro možné zhoršení glaukomu s úzkým úhlem či vznik dalších očních příznaků. Při dlouhodobé expozici možnost souvislosti sucha v ústech se zubním kazem. **Interakce:** Současné podávání s beta2-mimetiky, methylxantiny, p.o. a inhalačními kortikosteroidy bez nežádoucích účinků. Podávání s jinými anticholinergiky se nedoporučuje. **Těhotenství a kojení:** Nepodávat, nepřeváží-li očekávaný přínos možná rizika. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: sucho v ústech. Časté: zácpa, moniliáza, sinusitida, faryngitida, epistaxe, kašel. **Předávkování:** Možnost anticholinergních příznaků, nebyly však zaznamenány systémové nežádoucí účinky. Intoxikace po p.o. požití nepravděpodobná pro nízkou biologickou dostupnost. **Balení na trhu:** 30 tobolek s práškem k inhalaci; Inhalátor HandiHaler. **Uchovávání:** Do 25°C, chránit před mrazem.

Držitel rozhodnutí o registraci: Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační číslo:** 14/174/02-C. **Poslední revize textu:** 23.5.2007

Výdej pouze na lékařský předpis. Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před podáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.



Palladium, Na Pořiči 3a/1079, 110 00 Praha 1 - Nové Město, Telefon: 234 655 111, Fax: 234 655 112
Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Telefon: 283 004 115, Fax: 251 610 270

moterol v dávkách 200/6 až 400/12 µg dvakrát denně v inhalačním systému Turbuhaler (7, 8). Nejdůležitějším výsledkem těchto studií bylo zjištění, že tyto kombinace mohou zabránit exacerbacím. Ve studii Tristan (9) byla hodnocena fixní kombinace salmeterol/flutikason 50/500 µg dvakrát denně. Bylo prokázáno vyšší účinnost fixní kombinace ve všech sledovaných parametrech ve srovnání s placebem a oběma samostatně podávanými komponentami. Fixní kombinace budesonidu/formoterolu (7, 8) opět proti všem léčebným skupinám prokázala snížení počtu a tíže exacerbací ve dvou dvánáctiměsíčních dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích.

Selektivní inhibitory fosfodiesterázy 4 (PDE4)

Tato skupina má v současnosti největší protizánětlivý účinek u pacientů s CHOPN. Léčiva jsou určena pro perorální příjem, patří sem cilomilast a méně selektivní roflumilast. Menší selektivita roflumilastu k izoenzymům PDE4 je výhodou s ohledem na menší výskyt nežádoucích účinků (nauzea, vomitus). Na trh v ČR brzy vstoupí roflumilast.

Vakcinace

Protichřipková vakcinace může snížit závažnost onemocnění a úmrtnost u nemocných s CHOPN přibližně o 50 %. Pneumokoková vakcína se doporučuje u nemocných s CHOPN ve věku 65 let a starších.

Terapie alfa1-antitrypsinem

Je určena pro mladé nemocné s těžkým vrozeným deficitem alfa1-antitrypsinu a prokázaným emfyzémem. Kritériem podání je geneticky prokázaný defekt AAT (u homozygotů přítomnost alely PI ZZ nebo PI null, u heterozygotů

přítomnost alely PI MZ nebo PI SZ, kde je navíc nutná snížená sérová koncentrace AAT pod 50–80 mg/dl. Dále pak je to snížená hodnota FEV1 pod 60 % a absolutní zanechání kouření. V ČR je tato léčba dostupná.

Antibiotika

Není doporučeno profylaktické kontinuální používání antibiotik, protože neovlivňuje četnost exacerbací. Antibiotika lze doporučit pouze pro léčbu infekčních exacerbací a jiných bakteriálních infekcí.

Mukolytika – ambroxol, erdosteín, karbocystein, N-acetylcystein

Pravidelné užívání mukolytik u CHOPN bylo zkoumáno v řadě studií s rozpornými výsledky. Někteří nemocní mají při expektoraci vazkého sputa z mukolytik prospěch, ale celková účinnost se zdá být velmi malá a v současnosti není doporučeno v dokumentu GOLD všeobecné užívání těchto léků. Erdosteín má navíc i protizánětlivé působení a snižuje adhezi bakterií, snižuje bakteriální kolonizaci dolních dýchacích cest a omezuje vznik exacerbací vyvolaných bakteriemi.

Závěr

Farmakoterapie stabilizované CHOPN je tedy prozatím symptomatická, prvním lékem volby jsou inhalační bronchodilatancia. Od středně těžké CHOPN (stadium II) jsou již indikována inhalační bronchodilatancia s dlouhodobým účinkem (LAMA nebo LABA, nově i U-LABA) v budoucnu pravděpodobně i jejich fixní kombinace (LAMA a LABA). Ačkoliv inhalační kortikosteroidy nejsou primárními léky pro CHOPN, mají silné postavení u těžších stadií nemoci, kde je jejich pravidelné podání v kombinaci s LABA plně indikováno, jde zejména o pacienty s těž-

kou až velmi těžkou CHOPN (stadium III a IV), kteří mají časté exacerbace. Všichni pacienti s CHOPN zvláště od druhého stadia profitují z rehabilitace. V ČR plně respektujeme celosvětová doporučení péče o nemocné s CHOPN a na poli farmakoterapie CHOPN máme velmi dobré podmínky a možnosti v porovnání s ostatními státy Evropské unie. Klíčové pro všechny pacienty je nekouření nebo nutnost přestat kouřit cigarety.

Literatura

1. Vondra V, Malý M, Švandová E, Rozborilová E. Úmrtnost na chronickou obstrukční plicní nemoc v ČR a SR v letech 1999–2003. *Medicina po promoci* 2005; 6: 80–88.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated December 2009; www.goldcopd.com.
3. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797–799.
4. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2008; 359: 1543–1554.
5. Kašák V. Chronická obstrukční plicní nemoc. Praha, Maxdorf 2006; 187.
6. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004; 363: 731–733.
7. Szafranski W, Culkier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74–81.
8. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912–919.
9. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.

MUDr. Norbert Pauk, Ph.D.

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie
FN Na Bulovce, 3. LF UK a IPVZ Praha
Budínova 2, 180 00 Praha 8
pauknorb@yahoo.com