



| | |
|---|----|
| Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach | 2 |
| Trojboj pre život | 3 |
| Tlač, Komentium medicíny, 29. 7. 2021 | |
| Fakulty a ústavy UPJŠ | 9 |
| Trojboj pre život | 10 |
| Tlač, Komentium medicíny, 29. 7. 2021 | |



Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach



Trojboj pre život

29. 7. 2021, Zdroj: **Kompendum medicíny**, Strán: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, Vydavateľ: **MAFRA Slovakia, a.s.**, Autor: **Monika Laššanová**, Sentiment: **Ambivalentný**, Téma: **Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach**, Kľúčové slová: **UPJŠ**
Vytlačných: 14 000 ks GRP: 0,31 OTS: 0,00 AVE: 14830,20 Eur

Rubrika: Trojboj pre život

V dňoch 10. až 12. júna 2021 sa uskutočnil československý XXII. kongres Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti a Českej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti. Súčasťou bohatého programu bolo aj odborné sympóziu podporené nezávislým edukačným grantom spoločnosti Chiesi Slovakia s.r.o. venované problematike liečby astmy bronchiale a chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP). Sympóziu predsedali MUDr. Štefan Laššán, PhD., MPH a MUDr. Pavol Pobeha, PhD.

Každý život pacientov s CHOCHP sa počíta

MUDr. Pavol Pobeha, PhD. (Klinika pneumológie a ftizeológie UN a LF **UPJŠ** v Košiciach) sa v úvode svojej prednášky dotkol súčasnej pandémie ochorenia COVID-19. Už na začiatku prvej vlny sa pneumológovia okrem obáv o seba a vlastné rodiny báli aj o rizikových pacientov s chronickými pľúcnymi ochoreniami. Literatúra aj vlastné skúsenosti však ukazujú, že prevalencia ochorenia COVID-19 nie je u týchto pacientov vyššia ako v bežnej populácii. Diagnóza astmy bronchiale nie je asociovaná s vyšším rizikom úmrtia pri COVID-19. Hospitalizovaní pacienti s CHOCHP tvoria iba 1 - 4 % hospitalizovaných pacientov, čo je menej, ako je zastúpenie tohto ochorenia v populácii. Avšak v prípade, že sa pacient s CHOCHP infikuje vírusom SARS-CoV-2, je u neho až 3-krát vyššie riziko úmrtia na toto ochorenie (Alqahtani a kol., PLOS ONE 2020). Publikované údaje ako aj skúsenosti so systémovými a inhalačnými kortikoidmi pri pneumónii v rámci COVID-19 viedli k myšlienke, že liečba kortikoidmi môže mať protektívny efekt u týchto pneumologických pacientov, nevynímajúc ani predpokladanú zvýšenú compliance k liečbe v dôsledku strachu zo zhoršenia ochorenia. Navyše bol naznačený efekt inhalačných kortikoidov (IKS) v in vitro štúdiách, konkrétne s liečivami budesonid a ciklesonid, ktoré preukázali potenciál na inhibíciu replikácie vírusu SARS-CoV-2. Otázka, či inhalačné kortikoidy ovplyvňujú mortalitu pri COVID-19, viedla k veľkej metaanalýze kohort pacientov hospitalizovaných s týmto ochorením. Jednoznačne odpovede však nedala a ukázala, že nevieme a zatiaľ nemáme jednoznačne odpovede, či IKS ovplyvňujú mortalitu pri COVID-19 (Halpin a kol., Eur Respir J 2020). Preto je potrebné vrátiť sa do reality, k dátam ktoré existujú. Otázka, či dokážeme predĺžiť život pacientom s CHOCHP, je možno veľmi odvážna. V medicíne je toto tvrdenie vždy tenký ľad a uvedomujú si to aj tvorcovia klinických štúdií, kde zadať prežívanie (či redukcii mortality) ako primárny cieľ, outcome štúdie, je skôr cesta do pekla, pretože mortalita je ovplyvnená mnohými faktormi a najšť elixír života sa zatiaľ nepodarilo. Pri týchto úvahách sa môže pokračovať vo filozofovaní a pýtať sa, či stačí matematicky predĺžiť život, alebo nás zaujíma aj za cenu akej kvality život predĺžime. Medicína dôkazovo dlhodobo ukazuje, že redukovať mortalitu možno pri CHOCHP pomocou nefarmakologických intervencií. Ukončenie fajčenia je najsilnejšou zbraňou, ako si pacient môže predĺžiť život a zlepšiť svoju prognózu. Existujú dôkazy aj o účinku domácej dlhodobej oxygénoterapie (DDOT) u hypoxemických pacientov, tiež v indikovaných prípadoch je účinná aj objem-redukujúca chirurgická operácia. V súčasnosti aj neinvazívna ventilácia pri hyperkapnickej CHOCHP v dlhodobom meradle predlžuje život a potvrdila svoju účinnosť oproti konvenčnej liečbe. Pri farmakoterapii tieto výsledky nie sú také preukázateľné. Bolo realizovaných veľa mortalitných štúdií (TORCH, INSPIRE, UPLIFT, SUMMIT...), kde redukcia mortality nedosiahla štatistickú významnosť, preto zavládla na dlhšiu dobu určitá skepsa. Avšak postupne sa zvyšujúce povedomie o inhalačných kortikoidoch, hlavne v redukcii exacerbácií a ďalších outcome, vrátili IKS do popredia záujmu. Viaceré metaanalýzy priniesli zaujímavé závery pri otázke, či IKS môžu redukovať mortalitu. Známa štúdia IMPACT už od základu mala ambície v rámci svojho prospektívneho dizajnu odpovedať aj na túto otázku. Porovnávala fixnú trojkombináciu flutikazón furoát + umeklidínium + vilanterol (FF/UMEC/VI) oproti duálnej bronchodilatačnej liečbe dlhodobo pôsobiacim β_2 mimetikom + dlhodobo pôsobiacim anticholinergikom (LABA/LAMA) a oproti kombinácii inhalačný kortikoid + dlhodobo pôsobiace β_2 mimetikum (IKS/LABA). Výsledkom štúdie IMPACT je, že trojkombinačná liečba bola sprevádzaná nižšou mortalitou (zo všetkých príčin), ktorú znížila o 28 % v porovnaní s duálnou bronchodilatačnou liečbou LABA/LAMA. Ako dokumentuje graf 1, je vidieť, že ramená s IKS boli obe významne lepšie ako liečba, kde IKS nebola prítomná. Štúdia IMPACT je úplne prvá prelomová štúdia potvrdzujúca redukcii mortality farmakologicky (Lipson a kol., Am J Respir Crit Care Med 2020).

Veľmi dôležité a podobné výsledky priniesla aj najnovšia štúdia ETHOS, ktorá v 52-týždňovom sledovaní skúmala kombináciu budesonid + glykopyrónium + formoterol fumarát, a to u symptomatických pacientov, ktorí mali riziko exacerbácií. Štúdia zistila, že trojkombinácia s dávkou IKS 320 μ g znížila mortalitu zo všetkých príčin o 49 % v porovnaní s duálnou bronchodilatačnou liečbou LABA/LAMA (Martinez a kol., Am J Respir Crit Care Med 2020) - graf 2. Dôležité je podotknúť, že pri nižšej dávke kortikoidu bol však tento trend oveľa slabší. Na druhej strane, obe ramená s IKS redukovali exacerbácie efektívne voči LABA/LAMA, dokonca rameno s nižšou dávkou IKS naopak výraznejšie. Takže dokumentovaný efekt IKS na mortalitu nemusí byť iba o samotnej redukcii exacerbácií, ale potenciálny vplyv IKS bude komplexnejší. Podľa štúdie ETHOS rozdiel v liečbe trojkombináciou s dávkou IKS budesonidu 320 μ g oproti LABA/LAMA bol tiež ovplyvnený počtom eozinofilov, pričom prínos kortikoidu všeobecne stúpal s počtom eozinofilov nad 200 buniek/mm³. Do počtu 200 buniek prínos oproti duálnej bronchodilatačnej liečbe pozorovaný nebol (Martinez a kol., Am J Respir Crit Care Med 2020).

Taktiež známe štúdie Trilogy, Trinity a Tribute, s inou fixnou trojkombináciou než štúdia ETHOS, boli analyzované z hľadiska mortality. V porovnaní so štúdiou ETHOS skúmali aerosólový inhalátor a líšili sa v účinnej látke IKS, pričom tu išlo o beklometazón dipropionát. V prípade týchto štúdií bol naznačený trend, že liečivá s IKS znižujú celkovú mortalitu a to až o 28 %, avšak tento trend nedosahoval hladinu štatistickej významnosti. Zaujímavé ale je, že v skupinách s IKS bolo zistené signifikantné zníženie mortality pre nerespiračné

príčiny (Vestbo a kol., Eur Respir J 2018). Štatisticky významný vplyv na mortalitu v dôsledku nerespiračných príčin navyše naznačuje, že intenzívnejšia terapia obsahujúca IKS môže mať priamy alebo nepriamy vplyv na viacero chronických chorôb, ktoré sú asociované s obzvlášť závažnou symptomatickou CHOCHP. Môže to byť spôsobené menej pravdepodobnými kardiovaskulárnymi príhodami, keď je základné ochorenie CHOCHP stabilné. Nepriamym dôkazom sú štúdie, ktoré ukazujú úzku súvislosť medzi exacerbáciami a akútnymi koronárnymi príhodami. Spomenuté dôkazy naznačujúce redukcii mortality sa dostali aj do aktuálneho reportu GOLD 2021, čo ešte pred pár rokmi bolo nepredstaviteľné. Ako uviedol MUDr. Pobeha, pojem špirála smrti nie je nový a naposledy ho pripomenul John Hurst v publikácii z roku 2020 (Hurst a kol., Eur J Internal Med 2020)

obr. 1. Uvedená špirála znamená, že exacerbácia vedie k zníženiu pľúcnych funkcií a to následne k poklesu fyzickej aktivity. Zhoršuje sa aj fyzické zdravie, pribúda depresívne ladenie a klesá kvalita života. Tieto všetky faktory sú následne dokázanými prediktormi ďalších exacerbácií a vytvárajú nepriaznivú kaskádu vedúcu k zvýšenej mortalite. Ak chceme túto špirálu pretrhnúť a zvrátiť, jednu z ciest je stabilizovať pacientovo ochorenie a zabrániť exacerbáciám. Pre tento cieľ je potrebné pacientovi poskytnúť individualizovanú farmakoterapiu, takpovediac ušitú na mieru. Tento cieľ sa dá dosiahnuť, ako ukazujú aj grafické znázornenia počtu exacerbácií za rok v skupinách rizikových pacientov (graf 3). Je zjavné, že pacienti liečení fixnou trojkombináciou s IKS mali významne nižší počet akútnych exacerbácií CHOCHP než pacienti s duálnou bronchodilatačnou liečbou LABA/LAMA, a to bez ohľadu na zvolenú účinnú látku inhalačného kortikoidu (Lipson a kol., NEJM 2018; Papi a kol., Lancet 2018; Ferguson a kol., Lancet Respir Med 2018; Rabe a kol., NEJM 2020).

Okrem samotných exacerbácií je v posledných 2 - 3 rokoch ako významný prognostický ukazovateľ spomínané takzvané klinicky významné zhoršenie stavu (clinically important deterioration - CID). Definované je výskytom jedného z uvedených faktorov: poklesom pľúcnych funkcií (pokles vo FEV1 o ≥ 100 ml oproti východiskovej hodnote), zhoršením kvality života (zmena ≥ 4 j. v SGRQ oproti východiskovej hodnote) alebo výskytom exacerbácie (výskyt stredne ťažkej až ťažkej exacerbácie). Je dokázané vo viacerých štúdiách, napr. v štúdiu TORCH, že tí pacienti, ktorí CID prekonali, majú vyššiu mortalitu alebo v štúdiu IMPACT, že CID navyše zvyšuje riziko smrti 1,8-násobne/6 mes. (Singh a kol., Respiratory Research 2020; Han a kol., ERJ Open Res 2021). Aj túto skutočnosť výskytu CID je možné ovplyvniť. V štúdiu Tribute bolo pekne ukázané, že fixná trojkombinácia predlžuje čas do klinicky významného zhoršenia stavu. Kombinácia beklometazón dipropionát + glykopyrónium + formoterol fumarát je účinnejšia ako indakaterol + glykopyrónium v redukcii klinicky významného zhoršenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP.

Je zjavné, že IKS môžu ovplyvniť viacero prognostických ukazovateľov a pomôcť predĺžiť život pacientom. Úlohou predpisujúceho lekára je ich indikovať tam, kde budú mať šancu pozitívne účinkovať. IKS sú preto indikované pri opakovaných exacerbáciách, ideálne vyžadujúcich liečbu systémovými kortikoidmi, a s eozinofilmi nad 300 buniek, resp. pri súčasnej diagnóze astmy bronchiale. Zvažovať IKS je možné aj ak je počet eozinofilov nad 100 buniek, ale zároveň je aspoň 1 exacerbácia liečená kortikoidmi. IKS nie je vhodné indikovať pri opakovaných pneumóniách, nízkej hladine eozinofilov, alebo pri mykobaktériovej infekcii. Pri indikácii kortikoidov je vždy potrebná obozretnosť ohľadom nežiaducich účinkov. Výskyt pneumónií je skôr štatisticky než klinicky významný a IKS vo všeobecnosti tam, kde sú indikované, sa považujú za bezpečné. Je fakt, že tu ale existuje asociácia medzi dávkou IKS a pravdepodobnosťou nežiaducich účinkov, čo je dokázané skôr pri vybraných IKS. Avšak pomerne nové zistenie je to že zvýšené riziko zápalu pľúc a vyššia miera nežiaducich respiračných udalostí sú pravdepodobnejšie pri IKS s jemnými časticami (fine particles) v porovnaní s IKS s veľmi jemnými časticami (čiže extra fine particles) (Sonhappa a kol., PLOS One 2017) (graf 4). V dôsledku týchto poznatkov sa výrobcovia snažia o vyvíjanie prípravkov práve s extra fine zložením, s veľkosťou častíc okolo 1 μm , ktoré sa efektívne dostávajú hlboko do pľúc, kde pôsobia na malé dýchacie cesty a majú menší systémový účinok. V tejto súvislosti sú nápomocné tzv. depozičné štúdie, kde bolo možno vidieť obrázky pľúcnych depozií inhalovaných liekov značených rádioizotopmi.

S pokročilou dobou sa však menia aj zobrazovacie metódy. Ako nová metóda sa objavuje FRI - Functional Respiratory Imaging. Ide o tzv. in silico depozičnú metódu schválenú FDA, kde sa využíva počítačové modelovanie depozičie vychádzajúce z reálneho CT skenu dýchacích ciest pacienta. Následné sa CT skeny prevedú do počítačového modelu, kde je depozičia presne vypočítaná pomocou simulácie nádychu a výdychu. Metóda bola porovnaná a validovaná s klasickými izotopovými metódami a jej výhody sú hlavne v absencii radiačnej záťaže na pacienta (Usmani a kol., J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2020). FRI predstavuje novú cestu sledovania depozičie inhalovaných častíc v tracheobronchiálnom strome pľúc (obr. 2 a 3). V závere prednášky si MUDr. Pobeha položil filozofickú otázku, či sme v súčasnosti schopní predĺžiť život pri CHOCHP. Áno, je to možné a to predovšetkým nefarmakologicky. Je potrebné naozaj podporovať ukončenie fajčenia, podporovať fyzickú aktivitu a budovanie zdravia samotným pacientom, ako aj dôsledne vyhľadávať a liečiť komorbidity. A z farmakologického hľadiska je podstatné dať dôraz na včasné zahájenie bronchodilatačnej liečby a čo najskôr vyhodnotiť jej efekt, fenotypizovať pacientov a zvažovať vyňačenie duálnej bronchodilatačnej liečby, resp. prechod na fixnú trojkombináciu. Je známe, že u neexacerbujúcich pacientov nie sú IKS žiadnym prínosom. Naopak, fixnú trojkombináciu treba indikovať pri častých/ťažkých exacerbáciách (liečených p.o. kortikoidmi) a pri zvýšenej hladine eozinofilov alebo pri súčasnej astme bronchiale. U exacerbujúcich pacientov s fenotypom chronickej bronchitídy, FEV1 pod 50 % a nízkymi hladinami eozinofilov je potrebné zvažovať farmakologickú alternatívu, napr. v podobe inhibítora enzýmu fosfodiesterázy-4 (roflumilastu).

S trojicou sa žije ľahšie aj ťažkým astmatikom



V úvode MUDr. Štefan Laššán, PhD., MPH (Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky LF SZU a UN Bratislava) uviedol, že prednáška sa venuje najmodernejšej, inovatívnej trojitej liečbe inhalačnými kortikoidmi + dlhodobo pôsobiacimi β 2-sympatomimetikami + dlhodobo pôsobiacimi anticholinergikami (IKS + LABA + LAMA) v liečbe ťažkej astmy bronchiale (AB), ako aj dôležitosti veľkosti inhalovaných častíc a správnej inhalačnej techniky. Ako zdôraznil, nedostatočná kontrola AB je napriek novým terapeutickým možnostiam stále realitou v bežnej klinickej praxi, pričom podiel nekontrolovaných astmatikov v jednotlivých liečebných krokoch podľa iniciatívy GINA neustále narastá.

Napríklad v kroku 4 je nekontrolovaná takmer polovica a v kroku 5 takmer 59 % pacientov s ťažkou AB (graf 1). Dôsledkom nedostatočnej kontroly AB je zvýšenie spotreby neodkladnej zdravotnej starostlivosti akými sú hospitalizácia alebo návšteva pohotovosti. Iniciatíva GINA inovovala v priebehu roku 2021 svoje odporúčania týkajúce sa personalizovaného krokového manažmentu pri farmakologickej liečbe AB. Pre sprehladnenie, zjednodušenie celej liečby AB je možné postupovať dvomi líniami (ramenami). Rozdiely medzi oboma líniami sú založené v prvom rade na použití uvoľňovacej liečby, pričom v línii A je uvoľňovačom fixná kombinácia IKS s formoterolom a v línii B krátko pôsobiace β 2-sympatomimetikum (SABA). Nakoľko je však užívanie SABA bez súčasného IKS spojené s rizikom, závažnej akútnej exacerbácie (AE), pri nedostatočnom kontrolovaní astmatického zápalu musí byť pacient súčasne v línii B liečený aj kontrolórom založeným práve na IKS. Ak pacient v kroku A potrebuje úľavu od symptómov, musí spolu so SABA užiť vždy aj IKS. Pre väčšinu pacientov je však preferovaná línia A, ktorá využíva filozofiu uvoľňovača a kontrolóra v jednom inhalačnom systéme, čo významne zvyšuje potenciál k potlačeniu astmatického zápalu a predovšetkým sa prejavuje znížením rizika vzniku AE (schéma).

V kroku 4 v línii A pacienti užívajú stredne vysokú dávku IKS s formoterolom pravidelne, resp. v línii B strednú alebo vysokú dávku IKS v kombinácii s LABA. GINA 2021 v oboch krokoch 4 odporúča: V kroku 4 (a neskôr aj 5) možno na obidvoch cestách zvážiť prídanie dlhodobo pôsobiaceho inhalačného anticholinergika (LAMA) k IKS a LABA vo forme samostatného inhalátora, alebo fixnej (trojitej) kombinácie (IKS-LABA-LAMA) v jednom inhalátore. Prídanie LAMA môže u niektorých pacientov slúžiť ako medzikrok k biologickej liečbe, respektíve môže prispieť k stabilizácii ochorenia.

Prídanie LAMA sa ukazuje ako výhodné už aj u pacientov užívajúcich nižšie a stredné dávky IKS, so superioritou oproti IKS-LABA vo vzťahu k pľúcny funkciám, ukazovateľom kontroly astmy aj poklesu ročnej miery výskytu exacerbácií. V prípade fixných trojitých kombinácií sa uplatňuje aj výhoda vyššej adherencie a compliance k liečbe. U astmatikov, ktorí exacerbujú napriek nízkej dávke IKS-LABA, je však zmysluplné najskôr navýšiť dávku IKS minimálne do stredného pásma alebo prejsť na režim MART s IKS-formoterolom ešte predtým, než pristúpime k prídaniu LAMA

V súčasnosti máme na trhu dostupné dve fixné trojkombinácie IKS + LABA + LAMA (tzv. SITT = single inhaler triple therapy), medzi ktorými v rámci indikácií existujú určité rozdiely. SITT beklometazón dipropionát + formoterol fumarát + glykopyrónium bromid (BDP + FF + GB) je možné použiť už od kroku 4 ako step-up kombinačnej liečby LABA so stredne vysokou dávkou IKS. Štúdie TRIMARAN a TRIGGER preukázali, že v porovnaní s IKS + LABA so strednou dávkou IKS vedie prechod na SITT s extra fine (jemnými) časticami ku klinicky aj štatisticky významnému poklesu stredne ťažkých a ťažkých exacerbácií (AE). Pri SITT v jemných časticách (mometazón furoát + indakaterol + glykopyrónium bromid) došlo v rámci klinického programu k redukcii stredne ťažkej až ťažkej AE v porovnaní s kombináciou LABA s vysokou dávkou IKS, čo zdôvodňuje nasadenie takejto liečby ako step-up v kroku 5.

Množstvo dôkazov, ktoré sa podarilo získať v spektre klinických štúdií v ostatnom období, dokazujú už dávnejší predpoklad, že z prídania LAMA do inhalačnej liečby významne profitujú nielen pacienti s CHOCHP, ale aj astmatici. Existuje viaceré dôvodov, prečo liečiť astmatikov triple liečbou spolu a LAMA: pri astme zohráva úlohu zvýšený tonus n. vagu; existujú viaceré farmakologické interakcie medzi LAMA/LABA a IKS aj pri astme; hromadia sa dôkazy z RKŠ, ktoré podporujú použitie triple liečby pri nekontrolovanej ťažkej astme; účinok LAMA pri astme nezlepšuje len kontrolu ochorenia, ale významne ovplyvňuje budúce riziko – remodeláciu dýchacích ciest; triple liečba sa ukazuje ako osobitne vhodná pre pacientov s astmou, ktorí fajčili, majú naďalej symptómy alebo časté exacerbácie napriek doterajšej inhalačnej liečbe (Cazzola a kol., Expert Rev Respir Med 2019).

Dokonca existuje nezanedbateľná podskupina astmatikov, u ktorých dosahujú inhalačné anticholinergiká lepšie terapeutické výsledky než štandardne preferované tradičné β 2-sympatomimetiká. Ako ukázala štúdia Petersa a kol. (JACI 2013), 10 % astmatikov reaguje po akútnom podaní iba na krátko pôsobiace anticholinergikum (SAMA) a nie na SABA významnou mierou bronchodilatácie. U 26 % astmatikov je na konci dávkovacieho intervalu LAMA jednoznačne účinnejšia ako LABA a u 13 % astmatikov sa zlepšuje kontrola astmy pri kombinácii IKS s LAMA vs s LABA. Dokonca u nekontrolovaných astmatikov s perzistujúcou obštrukciou dýchacích ciest (DC) a vysokou návštevnosťou lekára pre symptómy, vrátane použitia záchranej liečby, je prídanie LAMA do liečby účinnejšie než zdvojnásobenie dávky IKS v rámci kombinácie s LABA. Prechod na triple - trojitú liečbu astmatikom primárne viaceré klinické dopady. Nedávna retrospektívna observačná kohortová štúdia, do ktorej vstúpilo viac ako 72 000 astmatikov, ktorí prešli na triple inhalačnú liečbu, poukázala na zníženie rizika akejkoľvek AE o 28 %, exacerbácie vyžadujúcej hospitalizáciu o 6,5 %, znížila sa spotreba záchranej liečby SABA o 14 %, spotreba orálnych kortikoidov o 10 %, parenterálnych kortikoidov o 20 % a metylxantínov o 46 % (Suzuki a kol., CMRO 2020).

Ako už bolo naznačené, moderným trendom v liečbe nekontrolovaných astmatikov v kroku 4 resp. 5 je SITT IKS + LABA + LAMA. Medzi dostupnými fixnými trojkombináciami existujú nielen farmakologické rozdiely v použitých molekulách, ale aj rozdiely v inhalačných systémoch. Inhalačný systém musí u pacienta s chronickým ochorením dýchacích ciest zabezpečiť distribúciu účinných látok k ich



prislúchajúcim receptorom, ktorých koncentrácia v rôznych etážach bronchiálneho stromu je odlišná. Napr. pokiaľ M3 muskarínové receptory majú najvyššiu denzitu v centrálnych DC, β_2 receptory sa nachádzajú v DC menšieho kalibru a na periférii bronchiálneho stromu. Distribúcia kortikoidných receptorov je niekde na pomedzí distribúcie receptorov sympatika a parasympatika (graf 2). Ako sa darí SITT IKS + LABA + LAMA v extra jemných časticiach zabezpečiť adekvátnu distribúciu účinných látok v porovnaní so SITT v jemných časticiach? Vďaka modelovaniu pomocou počítačových simulácií funkčného respiračného zobrazenia (FRI - Functional Respiratory Imaging) porovnali Usmani a kol. (Int J COPD 2020) SITT trojkombináciu BDP + FF + GB (extra jemné častice) s kombináciou flutikazón furoát + vilanterol + umeklidínium bromid (FF + VI + UMEC) (jemné častice). V oblasti intratorakálnej depozície sa podarilo vďaka extra jemným časticiam dosiahnuť vyššiu depozíciu IKS komponentu v rámci triple terapie: BDP + FF + GB. Pri LABA ani LAMA komponente medzi oboma SITT neboli významné rozdiely, nakoľko pokrytie malých DC protizápalovými liekmi sa javí ako kľúčové, predovšetkým u pacientov s vyššou závažnosťou AB. Ide o dôležitú správu, že všetky 3 komponenty BDP + FF + GB dosiahli v porovnaní s FF + VI + UMEC vyššiu depozíciu v periférnych DC.

Kľúčovými klinickými štúdiami, ktoré v predregistračnom období preukázali účinnosť a bezpečnosť SITT v extra jemných časticiach BDP + FF + GB, boli štúdie Trimaran a TRigger. Jednalo sa o dve 52-týždňové, dvojito zaslepené RKS s paralelnými skupinami (FEV1 < 80 % n.h.; ACQ-7 $\geq 1,5$; ≥ 1 ťažká AE/12 mes.; LABACS ≥ 4 T). Trimaran: 52T BDP/FF/G 100/6/10 μg 2x2 inhal. vs BDP/FF 100/6 μg 2x2 inhal. TRigger: 52T BDP/FF/G 100/6/10 μg 2x2 inhal. vs BDP/FF 200/6 μg 2x2 inhal. vs BDP/FF 200/6 μg 2x2 inhal. + TIO 2,5 μg 1x2 inhal. Do štúdií boli zaradení pacienti, ktorí prekonalí v predchádzajúcich 12 mesiacoch aspoň 1 ťažkú AE. Štúdia Trimaran porovnávala BDP + FF + GB s kombinátnou liečbou BDP + FF. V oboch kombináciách bola použitá stredná dávka IKS (100 μg BDP 2x2 vdychy). V štúdiu TRigger boli porovnávané SITT s liečbou IKS + LABA s vysokou dávkou, pričom v treťom ramene bol pacientom na IKS + LABA pridaný tiotropium bromid vo voľnej kombinácii. Pri strednej dávke IKS bola SITT účinnejšia ako IKS LABA v oblasti redukcie stredne ťažkých a ťažkých exacerbácií (o 15 %). A pri strednej a vysokej dávke IKS v zlepšení pľúcnych funkcií v 26. týždni (+57 ml FEV1 pred podaním dávky lieku v 26. týždni v Trimaran a +73 ml v štúdiu TRigger). V poolovanej populácii oboch štúdií predžila SITT v porovnaní s IKS a LABA čas do prepuknutia prvej ťažkej AE o 21 %, ročnú mieru ťažkých exacerbácií o 23 % a stredne ťažkých alebo ťažkých AE o 14 %. Vyššia účinnosť SITT sa prejavila aj v sekundárnych cieľoch, akými bol napr. vrcholový FEV1 po podaní dávky lieku v 26. týždni, alebo priemerná ranná hodnota PEF počas prvých 26 týždňov liečby. Ako ukázali ďalšie analýzy štúdií Trimaran a TRigger, SITT v extra jemných časticiach bola účinnejšia než jej komparátory prakticky pre všetky charakteristiky astmatikov. Podobne profitujú z redukcie AE aj pacienti s perzistujúcou obštrukciou DC, a to bez ohľadu na ročné obdobie.

Záverom MUDr. Laššán zhrnul, v čom vidí prínos SITT v extra jemných časticiach v modernom manažmente pacientov s ťažkou astmou bronchiálne:

zlepšenie compliance pacienta; jeden inhalátor pre GINA kroky 4 a 5; jediná triple liečba pre astmatikov v extra jemných časticiach; vysoká pravdepodobnosť dosiahnutia kontroly astmy u pacientov s fenotypom postihnutia MDC; superiorita vs formoterol/beklometazón; non-inferiorita vs formoterol/beklometazón + tiotropium; viac ako 2500 pacientov v klinických štúdiách.

Graf 1: Analýza štúdie IMPACT

Pravdepodobnosť udalosti (%) FF/umek/VI FF/VI Umek/VI

Bez IKS IKS

Trojkombinačná liečba vs LABA/LAMA – významné zníženie rizika mortality o 28 % HR 0,72 (95 % CI 0,53 – 0,99; p = 0,042)

Čas do udalosti (dni) FF = flutikazón furoát, Umek = umeklidínium, VI = vilanterol

Lipson a kol., Am J Respir Crit Care Med 2020

Graf 2: Analýza štúdie ETHOS

Trojkombinačná liečba (320 μg budesonidu denne) vs LABA/LAMA - významné zníženie rizika mortality

o 49 % HR 0,51 (95 % CI 0,33 - 0,80; p = 0,042)

Trojkombinačná liečba (160 μg budesonidu denne) vs. LABA/LAMA - výrazne menší vplyv a štatisticky nevýznamný trend

(HR 0,78, 95 % CI 0,53 - 1,16, p = 0,2244)

Martinez a kol., Am J Respir Crit Care Med 2020, Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for COPD

Kaplan-Meier kumulatívna incidencia (%) BGF 320/18/9,6 μm BGF 160/18/9,6 μm GFF 18/9,6 μm BFF 320/9,6 μm Týždne BFF = budesonid/formoterol fumarát; BGF = budesonid/glykopyrolát/formoterol fumarát; GFF = glykopyrolát/formoterol fumarát



Graf 3: Exacerbácie - liečba obsahujúca IKS vs LABA/LAMA

LABA/LAMA najväčší počet exacerbácií za rok

Počet stredných a závažných exacerbácií za rok

IMPACT

TRIPLE IKS/LABA LABA/LAMA

0,91 1,07 1,21

TRIPLE IKS/LABA LABA/LAMA TRIPLE LABA/LAMA TRIPLE IKS/LABA LABA/LAMA

KRONOS

0,46 0,56 0,95

TRIBUTE

0,59 0,5

ETHOS

1,08 1,24 1,42

Graf 4: IKS a pravdepodobnosť pneumónie

veľmi jemné častice IKS jemné častice IKS

Sonhappa a kol., PLOS One 2017

Obr. 2: Pľúcne depozície inhalovaných liekov Obr. 3: FRI (Functional Respiratory Imaging)

FRI (Functional Respiratory Imaging)

Nové zobrazovacie metódy Depozícia lieku - „extra fine“ in silico (počítačové modelovanie) extratorakálne centrálné periférne

diameter dýchacích ciest < 1 - 2 mm (neviditeľné na CT skene)

Usmani a kol., J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2020

Graf 1: Podiel pacientov s nekontrolovanou astmou narastá v jednotlivých krokoch liečby podľa GINA (analýza dát od 517 738 pacientov s astmou zo 4 longitudinálnych kohort v USA)

Nekontrolovaní pacienti v jednotlivých krokoch GINA

Pacienti s nekontrolovanou astmou bronchiálne (%) 19,8 % GINA 2 (n = 205 925) 44,8 % GINA 3 (n = 149 158) 49,3 % GINA 4 (n = 153 382) 58,6 % GINA 5 (n = 9273)

Busse a kol., J Asthma 2021

Schéma: GINA 2021 - personalizovaný krokový manažment astmy pre adolescentov a dospelých

Línia 1

KONTROLÓR a PREFEROVANÝ UVOLŇOVAČ (Cesta 1). Použitie IKS-formoterolu znižuje riziko exacerbácií v porovnaní so SABA.

KROKY 1 - 2

IKS-formoterol podľa potreby

KROK 3

Nízka dávka IKS-formoterol pravidelne



KROK 4

Stredná dávka IKS

formoterol pravidelne

KROK 5 Pridaj LAMA Fenotypové hodnotenie \pm anti-IgE, anti-IL5/IL5R, anti-IL4R Zváž vysokú dávku IKS-formoterol

UVOLŇOVAČ: IKS-formoterol podľa potreby

Vysoká dávka IKS

Línia 2

KONTROLÓR a ALTERNATÍVNY UVOLŇOVAČ (Cesta 2). Pred zvažovaním SABA ako uvoľňovača je potrebné overiť, či pacient bude adherentný k pravidelnému užívaniu kontrolóra na dennej báze. KROK 1

Uži IKS vždy spolu so SABA

KROK 2

Nízka dávka IKS pravidelne

UVOLŇOVAČ: SABA podľa potreby KROK 3

Nízka dávka IKSLABA pravidelne

KROK 4

Stredná/vysoká dávka IKS-LABA pravidelne

KROK 5 Pridaj LAMA Fenotypové hodnotenie \pm anti-IgE, anti-IL5/IL5R, anti-IL4R Zváž vysokú dávku IKS-LABA

Vysoká dávka IKS

STEP-UP: Ďalšie možnosti voľby kontrolóra/intenzifikácie liečby pre obe línie.

Nízka dávka IKS vždy spolu so SABA alebo LTRA denne alebo pridaj SLIT Stredná dávka IKS alebo pridaj LTRA denne alebo pridaj SLIT Pridaj LAMA alebo LTRA alebo prejdí na vysokú dávku IKS Pridaj azitromycín (dospelí) alebo LTRA; pridaj nízku dávku OKS

IKS = inhalačný kortikosteroid; SABA = krátkodobo pôsobiace beta2-sympatomimetikum; LABA = dlhodobo pôsobiace beta2-sympatomimetikum; LTRA = leukotriénový antagonist; LAMA = dlhodobo pôsobiace anticholinergikum; SLIT = alergénová imunoterapia; OKS = orálny kortikosteroid

Graf 2: Regionálne zastúpenie hladkého svalu, M3, β 2 a glukokortikoidových receptorov v bronchiálnom strome je odlišné

Relatívna hustota Hladký sval priedušiek

M3 receptory GK receptory β 2 receptory

Trachea Bronchus Bronchiolus Alveoly

Howarth a kol., J Aerosol Med 2001

MUDr. Pobeha

Pacient s CHOCHP infikovaný SARS-CoV-2 má 3-krát vyššiu mortalitu Prínos kortikoidu všeobecne stúpal s počtom eozinofilov nad 200 buniek/mm³ Podstatné je dať dôraz na včasné zahájenie bronchodilatačnej liečby a čo najskôr vyhodnotiť jej efekt

MUDr. Laššán

Realitou v bežnej klinickej praxi je nedostatočná kontrola bronchiálnej astmy Dôkazy podporujú použitie triple liečby pri nekontrolovanej ťažkej astme SITT v extra jemných časticiach bola účinnejšia než jej komparátory

Autor: MUDr. Monika Laššánová, PhD.



Fakulty a ústavy UPJŠ



Trojboj pre život

29. 7. 2021, Zdroj: **Kompéndium medicíny**, Strán: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, Vydavateľ: **MAFRA Slovakia, a.s.**, Autor: **Monika Laššánová**, Sentiment: **Ambivalentný**, Téma: **Fakulty a ústavy UPJŠ**, Kľúčové slová: **LF UPJŠ**
Vytlačných: 14 000 ks GRP: 0,31 OTS: 0,00 AVE: 14830,20 Eur

Trojboj **pre** život

Rubrika: Trojboj **pre** život

V dňoch 10. až 12. júna 2021 sa uskutočnil československý XXII. kongres Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti a Českej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti. Súčasťou bohatého programu bolo aj odborné sympóziu podporené nezávislým edukačným grantom spoločnosti Chiesi Slovakia s.r.o. venované problematike liečby astmy bronchiale a chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP). Sympóziu predsedali MUDr. Štefan Laššán, PhD., MPH a MUDr. Pavol Pobeha, PhD.

Každý život pacientov s CHOCHP sa počíta

MUDr. Pavol Pobeha, PhD. (Klinika pneumológie a ftizeológie UN a LF UPJŠ v Košiciach) sa v úvode svojej prednášky dotkol súčasnej pandémie ochorenia COVID-19. Už na začiatku prvej vlny sa pneumológovia okrem obáv o seba a vlastné rodiny báli aj o rizikových pacientov s chronickými pľúcnymi ochoreniami. Literatúra aj vlastné skúsenosti však ukazujú, že prevalencia ochorenia COVID-19 nie je u týchto pacientov vyššia ako v bežnej populácii. Diagnóza astmy bronchiale nie je asociovaná s vyšším rizikom úmrtia pri COVID-19. Hospitalizovaní pacienti s CHOCHP tvoria iba 1 - 4 % hospitalizovaných pacientov, čo je menej, ako je zastúpenie tohto ochorenia v populácii. Avšak v prípade, že sa pacient s CHOCHP infikuje vírusom SARS-CoV-2, je u neho až 3-krát vyššie riziko úmrtia na toto ochorenie (Alqahtani a kol., PLOS ONE 2020). Publikované údaje ako aj skúsenosti so systémovými a inhalačnými kortikoidmi pri pneumónii v rámci COVID-19 viedli k myšlienke, že liečba kortikoidmi môže mať protektívny efekt u týchto pneumologických pacientov, nevynímajúc ani predpokladanú zvýšenú compliance k liečbe v dôsledku strachu zo zhoršenia ochorenia. Naviac bol naznačený efekt inhalačných kortikoidov (IKS) v in vitro štúdiách, konkrétne s liečivami budesonid a ciklesonid, ktoré preukázali potenciál na inhibíciu replikácie vírusu SARS-CoV-2. Otázka, či inhalačné kortikoidy ovplyvňujú mortalitu pri COVID-19, viedla k veľkej metaanalýze kohort pacientov hospitalizovaných s týmto ochorením. Jednoznačne odpovede však nedala a ukázala, že nevieme a zatiaľ nemáme jednoznačne odpovede, či IKS ovplyvňujú mortalitu pri COVID-19 (Halpin a kol., Eur Respir J 2020). Preto je potrebné vrátiť sa do reality, k dátam ktoré existujú. Otázka, či dokážeme predĺžiť život pacientom s CHOCHP, je možno veľmi odvážna. V medicíne je toto tvrdenie vždy tenký ľad a uvedomujú si to aj tvorcovia klinických štúdií, kde zadať prežívanie (či redukcii mortality) ako primárny cieľ, outcome štúdie, je skôr cesta do pekla, pretože mortalita je ovplyvnená mnohými faktormi a najšťelixír života sa zatiaľ nepodarilo. Pri týchto úvahách sa môže pokračovať vo filozofovaní a pýtať sa, či stačí matematicky predĺžiť život, alebo nás zaujíma aj za cenu akej kvality život predĺžime. Medicína dôkazov dlhodobo ukazuje, že redukovať mortalitu možno pri CHOCHP pomocou nefarmakologických intervencií. Ukončenie fajčenia je najsilnejšou zbraňou, ako si pacient môže predĺžiť život a zlepšiť svoju prognózu. Existujú dôkazy aj o účinku domácej dlhodobej oxygénoterapie (DDOT) u hypoxemických pacientov, tiež v indikovaných prípadoch je účinná aj objem-redukujúca chirurgická operácia. V súčasnosti aj neinvazívna ventilácia pri hyperkapnickej CHOCHP v dlhodobom meradle predlžuje život a potvrdila svoju účinnosť oproti konvenčnej liečbe. Pri farmakoterapii tieto výsledky nie sú také preukázateľné. Bolo realizovaných veľa mortalitných štúdií (TORCH, INSPIRE, UPLIFT, SUMMIT...), kde redukcia mortality nedosiahla štatistickú významnosť, preto zavládla na dlhšiu dobu určitá skepsa. Avšak postupne sa zvyšujúce povedomie o inhalačných kortikoidoch, hlavne v redukcii exacerbácií a ďalších outcomov, vrátili IKS do popredia záujmu. Viaceré metaanalýzy priniesli zaujímavé závery pri otázke, či IKS môžu redukovať mortalitu. Známa štúdia IMPACT už od základu mala ambície v rámci svojho prospektívneho dizajnu odpovedať aj na túto otázku. Porovnávala fixnú trojkombináciu flutikazón furoát + umeklidínium + vilanterol (FF/UMEC/VI) oproti duálnej bronchodilatačnej liečbe dlhodobo pôsobiacim β_2 mimetikom + dlhodobo pôsobiacim anticholinergikom (LABA/LAMA) a oproti kombinácii inhalačný kortikoid + dlhodobo pôsobiace β_2 mimetikum (IKS/LABA). Výsledkom štúdie IMPACT je, že trojkombinačná liečba bola sprevádzaná nižšou mortalitou (zo všetkých príčin), ktorú znížila o 28 % v porovnaní s duálnou bronchodilatačnou liečbou LABA/LAMA. Ako dokumentuje graf 1, je vidieť, že ramená s IKS boli obe významne lepšie ako liečba, kde IKS nebola prítomná. Štúdia IMPACT je úplne prvá prelomová štúdia potvrdzujúca redukcii mortality farmakologicky (Lipson a kol., Am J Respir Crit Care Med 2020).

Veľmi dôležité a podobné výsledky priniesla aj najnovšia štúdia ETHOS, ktorá v 52-týždňovom sledovaní skúmala kombináciu budesonid + glykopyrónium + formoterol fumarát, a to u symptomatických pacientov, ktorí mali riziko exacerbácií. Štúdia zistila, že trojkombinácia s dávkou IKS 320 μ g znížila mortalitu zo všetkých príčin o 49 % v porovnaní s duálnou bronchodilatačnou liečbou LABA/LAMA (Martinez a kol., Am J Respir Crit Care Med 2020) - graf 2. Dôležité je podotknúť, že pri nižšej dávke kortikoidu bol však tento trend oveľa slabší. Na druhej strane, obe ramená s IKS redukovali exacerbácie efektívne voči LABA/LAMA, dokonca rameno s nižšou dávkou IKS naopak výraznejšie. Takže dokumentovaný efekt IKS na mortalitu nemusí byť iba o samotnej redukcii exacerbácií, ale potenciálny vplyv IKS bude komplexnejší. Podľa štúdie ETHOS rozdiel v liečbe trojkombináciou s dávkou IKS budesonidu 320 μ g oproti LABA/LAMA bol tiež ovplyvnený počtom eozinofilov, pričom prínos kortikoidu všeobecne stúpal s počtom eozinofilov nad 200 buniek/mm³. Do počtu 200 buniek prínos oproti duálnej bronchodilatačnej liečbe pozorovaný nebol (Martinez a kol., Am J Respir Crit Care Med 2020).

Taktiež známe štúdie Trilogy, Trinity a Tribute, s inou fixnou trojkombináciou než štúdia ETHOS, boli analyzované z hľadiska mortality. V porovnaní so štúdiou ETHOS skúmali aerosólový inhalátor a líšili sa v účinnej látke IKS, pričom tu išlo o beklometazón dipropionát. V prípade týchto štúdií bol naznačený trend, že liečivá s IKS znižujú celkovú mortalitu a to až o 28 %, avšak tento trend nedosahoval

hladinu štatistickej významnosti. Zaujímavé ale je, že v skupinách s IKS bolo zistené signifikantné zníženie mortality **pre** nerespiračné príčiny (Vestbo **a** kol., Eur Respir J 2018). Štatisticky významný vplyv na mortalitu v dôsledku nerespiračných príčin navyše naznačuje, že intenzívnejšia terapia obsahujúca IKS môže mať priamy alebo nepriamy vplyv na viacero chronických chorôb, ktoré sú asociované s obzvlášť závažnou symptomatickou CHOCHP. Môže to byť spôsobené menej pravdepodobnými kardiovaskulárnymi príhodami, keď je základné ochorenie CHOCHP stabilné. Nepriamym dôkazom sú štúdie, ktoré ukazujú úzku súvislosť medzi exacerbáciami **a** akútnymi koronárnymi príhodami. Spomenuté dôkazy naznačujúce redukciiu mortality sa dostali aj do aktuálneho reportu GOLD 2021, čo ešte pred pár rokmi bolo nepredstaviteľné. Ako uviedol MUDr. Pobeha, pojem špirála smrti nie je nový **a** naposledy ho pripomenul John Hurst v publikácii z roku 2020 (Hurst **a** kol., Eur J Internal Med 2020)

obr. 1. Uvedená špirála znamená, že exacerbácia vedie k zníženiu pľúcnych funkcií **a** to následne k poklesu fyzickej aktivity. Zhoršuje sa aj fyzické zdravie, pribúda depresívne ladenie **a** klesá kvalita života. Tieto všetky faktory sú následne dokázanými prediktormi ďalších exacerbácií **a** vytvárajú nepriaznivú kaskádu vedúcu k zvýšenej mortalite. Ak chceme túto špirálu pretrhnúť **a** zvrátiť, jednou z ciest je stabilizovať pacientovo ochorenie **a** zabrániť exacerbáciám. **Pre** tento cieľ je potrebné pacientovi poskytnúť individualizovanú farmakoterapiu, takpovediac ušitú na mieru. Tento cieľ sa dá dosiahnuť, ako ukazujú aj grafické znázornenia počtu exacerbácií za rok v skupinách rizikových pacientov (graf 3). Je zjavné, že pacienti liečení fixnou trojkombináciou s IKS mali významne nižší počet akútnych exacerbácií CHOCHP než pacienti s duálnou bronchodilatačnou liečbou LABA/LAMA, **a** to bez ohľadu na zvolenú účinnú látku inhalačného kortikoidu (Lipson **a** kol., NEJM 2018; Papi **a** kol., Lancet 2018; Ferguson **a** kol., Lancet Respir Med 2018; Rabe **a** kol., NEJM 2020).

Okrem samotných exacerbácií je v posledných 2 - 3 rokoch ako významný prognostický ukazovateľ spomínané takzvané klinicky významné zhoršenie stavu (clinically important deterioration - CID). Definované je výskytom jedného z uvedených faktorov: poklesom pľúcnych funkcií (pokles vo FEV1 o ≥ 100 ml oproti východiskovej hodnote), zhoršením kvality života (zmena ≥ 4 j. v SGRQ oproti východiskovej hodnote) alebo výskytom exacerbácie (výskyt stredne ťažkej až ťažkej exacerbácie). Je dokázané vo viacerých štúdiách, napr. v štúdiu TORCH, že tí pacienti, ktorí CID prekonali, majú vyššiu mortalitu alebo v štúdiu IMPACT, že CID navyše zvyšuje riziko smrti 1,8-násobne/6 mes. (Singh **a** kol., Respiratory Research 2020; Han **a** kol., ERJ Open Res 2021). Aj túto skutočnosť výskytu CID je možné ovplyvniť. V štúdiu Tribute bolo pekne ukázané, že fixná trojkombinácia predlžuje čas do klinicky významného zhoršenia stavu. Kombinácia beklometazón dipropionát + glykopyrónium + formoterol fumarát je účinnejšia ako indakaterol + glykopyrónium v redukcii klinicky významného zhoršenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP.

Je zjavné, že IKS môžu ovplyvniť viacero prognostických ukazovateľov **a** pomôcť predĺžiť život pacientom. Úlohou predpisujúceho lekára je ich indikovať tam, kde budú mať šancu pozitívne účinkovať. IKS sú preto indikované pri opakovaných exacerbáciách, ideálne vyžadujúcich liečbu systémovými kortikoidmi, **a** s eozinofilmi nad 300 buniek, resp. pri súčasnej diagnóze astmy bronchiale. Zvažovať IKS je možné aj ak je počet eozinofilov nad 100 buniek, ale zároveň je aspoň 1 exacerbácia liečená kortikoidmi. IKS nie je vhodné indikovať pri opakovaných pneumóniách, nízkej hladine eozinofilov, alebo pri mykobaktériovej infekcii. Pri indikácii kortikoidov je vždy potrebná obozretnosť ohľadom nežiaducich účinkov. Výskyt pneumónií je skôr štatisticky než klinicky významný **a** IKS vo všeobecnosti tam, kde sú indikované, sa považujú za bezpečné. Je fakt, že tu ale existuje asociácia medzi dávkou IKS **a** pravdepodobnosťou nežiaducich účinkov, čo je dokázané skôr pri vybraných IKS. Avšak pomerne nové zistenie je to že zvýšené riziko zápalu pľúc **a** vyššia miera nežiaducich respiračných udalostí sú pravdepodobnejšie pri IKS s jemnými časticami (fine particles) v porovnaní s IKS s veľmi jemnými časticami (čiže extra fine particles) (Sonhappa **a** kol., PLOS One 2017) (graf 4). V dôsledku týchto poznatkov sa výrobcovia snažia o vyvíjanie prípravkov práve s extra fine zložením, s veľkosťou častíc okolo 1 μ m, ktoré sa efektívne dostávajú hlboko do pľúc, kde pôsobia na malé dýchacie cesty **a** majú menší systémový účinok. V tejto súvislosti sú nápomocné tzv. depozičné štúdie, kde bolo možno vidieť obrázky pľúcnych depozií inhalovaných liekov značených rádioizotopmi.

S pokročilou dobou sa však menia aj zobrazovacie metódy. Ako nová metóda sa objavuje FRI - Functional Respiratory Imaging. Ide o tzv. in silico depozičnú metódu schválenú FDA, kde sa využíva počítačové modelovanie depozičie vychádzajúce z reálneho CT skenu dýchacích ciest pacienta. Následné sa CT skeny prevedú do počítačového modelu, kde je depozičia presne vypočítaná pomocou simulácie nádychu **a** výdychu. Metóda bola porovnaná **a** validovaná s klasickými izotopovými metódami **a** jej výhody sú hlavne v absencii radiačnej záťaže na pacienta (Usmani **a** kol., J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2020). FRI predstavuje novú cestu sledovania depozičie inhalovaných častíc v tracheobronchiálnom strome pľúc (obr. 2 **a** 3). V závere prednášky si MUDr. Pobeha položil filozofickú otázku, či sme v súčasnosti schopní predĺžiť život pri CHOCHP. Áno, je to možné **a** to predovšetkým nefarmakologicky. Je potrebné naozaj podporovať ukončenie fajčenia, podporovať fyzickú aktivitu **a** budovanie zdravia samotným pacientom, ako aj dôsledne vyhľadávať **a** liečiť komorbidity. **A** z farmakologického hľadiska je podstatné dať dôraz na včasné zahájenie bronchodilatačnej liečby **a** čo najskôr vyhodnotiť jej efekt, fenotypizovať pacientov **a** zvažovať vyťaženie duálnej bronchodilatačnej liečby, resp. prechod na fixnú trojkombináciu. Je známe, že u neexacerbujúcich pacientov nie sú IKS žiadnym prínosom. Naopak, fixnú trojkombináciu treba indikovať pri častých/ťažkých exacerbáciách (liečených p.o. kortikoidmi) **a** pri zvýšenej hladine eozinofilov alebo pri súčasnej astme bronchiale. U exacerbujúcich pacientov s fenotypom chronickej bronchitídy, FEV1 pod 50 % **a** nízkymi hladinami eozinofilov je potrebné zvažovať farmakologickú alternatívu, napr. v podobe inhibítora enzýmu fosfodiesterázy-4 (roflumilastu).

S trojicou sa žije ľahšie aj ťažkým astmatikom



V úvode MUDr. Štefan Laššán, PhD., MPH (Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky LF SZU a UN Bratislava) uviedol, že prednáška sa venuje najmodernejšej, inovatívnej trojitej liečbe inhalačnými kortikoidmi + dlhodobou pôsobiacimi β 2-sympatomimetikami + dlhodobou pôsobiacimi anticholinergikami (IKS + LABA + LAMA) v liečbe ťažkej astmy bronchiale (AB), ako aj dôležitosti veľkosti inhalovaných častíc a správnej inhalačnej technike. Ako zdôraznil, nedostatočná kontrola AB je napriek novým terapeutickým možnostiam stále realitou v bežnej klinickej praxi, pričom podiel nekontrovaných astmatikov v jednotlivých liečebných krokoch podľa iniciatívy GINA neustále narastá.

Napríklad v kroku 4 je nekontrovaná takmer polovica a v kroku 5 takmer 59 % pacientov s ťažkou AB (graf 1). Dôsledkom nedostatočnej kontroly AB je zvýšenie spotreby neodkladnej zdravotnej starostlivosti akými sú hospitalizácia alebo návšteva pohotovosti. Iniciatíva GINA inovovala v priebehu roku 2021 svoje odporúčania týkajúce sa personalizovaného krokového manažmentu pri farmakologickej liečbe AB. **Pre** sprehľadnenie, zjednodušenie celej liečby AB je možné postupovať dvomi líniami (ramenami). Rozdiely medzi oboma líniami sú založené v prvom rade na použití uvoľňovacej liečby, pričom v línii A je uvoľňovačom fixná kombinácia IKS s formoterolom a v línii B krátko pôsobiace β 2-sympatomimetikum (SABA). Nakoľko je však užívanie SABA bez súčasného IKS spojené s rizikom, závažnej akútnej exacerbácie (AE), pri nedostatočnom kontrolovaní astmatického zápalu musí byť pacient súčasne v línii B liečený aj kontrolórom založeným práve na IKS. Ak pacient v kroku A potrebuje úľavu od symptómov, musí spolu so SABA užiť vždy aj IKS. **Pre** väčšinu pacientov je však preferovaná línia A, ktorá využíva filozofiu uvoľňovača a kontrolóra v jednom inhalačnom systéme, čo významne zvyšuje potenciál k potlačeniu astmatického zápalu a predovšetkým sa prejavuje znížením rizika vzniku AE (schéma).

V kroku 4 v línii A pacienti užívajú stredne vysokú dávku IKS s formoterolom pravidelne, resp. v línii B strednú alebo vysokú dávku IKS v kombinácii s LABA. GINA 2021 v oboch krokoch 4 odporúča: V kroku 4 (a neskôr aj 5) možno na obidvoch cestách zvážiť prídanie dlhodobou pôsobiaceho inhalačného anticholinergika (LAMA) k IKS a LABA vo forme samostatného inhalátora, alebo fixnej (trojitej) kombinácie (IKS-LABA-LAMA) v jednom inhalátore. Prídanie LAMA môže u niektorých pacientov slúžiť ako medzikrok k biologickej liečbe, respektíve môže prispieť k stabilizácii ochorenia.

Prídanie LAMA sa ukazuje ako výhodné už aj u pacientov užívajúcich nižšie a stredné dávky IKS, so superioritou oproti IKS-LABA vo vzťahu k pľúcny funkciám, ukazovateľom kontroly astmy aj poklesu ročnej miery výskytu exacerbácií. V prípade fixných trojitých kombinácií sa uplatňuje aj výhoda vyššej adherencie a compliance k liečbe. U astmatikov, ktorí exacerbujú napriek nízkej dávke IKS-LABA, je však zmysluplné najskôr navýšiť dávku IKS minimálne do stredného pásma alebo prejsť na režim MART s IKS-formoterolom ešte predtým, než pristúpime k prídaniu LAMA

V súčasnosti máme na trhu dostupné dve fixné trojkombinácie IKS + LABA + LAMA (tzv. SITT = single inhaler triple therapy), medzi ktorými v rámci indikácií existujú určité rozdiely. SITT beklometazón dipropionát + formoterol fumarát + glykopyrónium bromid (BDP + FF + GB) je možné použiť už od kroku 4 ako step-up kombinačnej liečby LABA so stredne vysokou dávkou IKS. Štúdie TRIMARAN a TRIGGER preukázali, že v porovnaní s IKS + LABA so strednou dávkou IKS vedie prechod na SITT s extra fine (jemnými) časticami ku klinicky aj štatisticky významnému poklesu stredne ťažkých a ťažkých exacerbácií (AE). Pri SITT v jemných časticách (mometazón furoát + indakaterol + glykopyrónium bromid) došlo v rámci klinického programu k redukcii stredne ťažkej až ťažkej AE v porovnaní s kombináciou LABA s vysokou dávkou IKS, čo zdôvodňuje nasadenie takejto liečby ako step-up v kroku 5.

Množstvo dôkazov, ktoré sa podarilo získať v spektre klinických štúdií v ostatnom období, dokazujú už dávnejší predpoklad, že z prídania LAMA do inhalačnej liečby významne profitujú nielen pacienti s CHOCHP, ale aj astmatici. Existuje viaceré dôvodov, prečo liečiť astmatikov triple liečbou spolu a LAMA: pri astme zohráva úlohu zvýšený tonus n. vagu; existujú viaceré farmakologické interakcie medzi LAMA/LABA a IKS aj pri astme; hromadia sa dôkazy z RKŠ, ktoré podporujú použitie triple liečby pri nekontrolovanej ťažkej astme; účinok LAMA pri astme nezlepšuje len kontrolu ochorenia, ale významne ovplyvňuje budúce riziko – remodeláciu dýchacích ciest; triple liečba sa ukazuje ako osobitne vhodná pre pacientov s astmou, ktorí fajčili, majú naďalej symptómy alebo časté exacerbácie napriek doterajšej inhalačnej liečbe (Cazzola a kol., Expert Rev Respir Med 2019).

Dokonca existuje nezanedbateľná podskupina astmatikov, u ktorých dosahujú inhalačné anticholinergiká lepšie terapeutické výsledky než štandardne preferované tradičné β 2-sympatomimetiká. Ako ukázala štúdia Petersa a kol. (JACI 2013), 10 % astmatikov reaguje po akútnom podaní iba na krátko pôsobiace anticholinergikum (SAMA) a nie na SABA signifikantnou mierou bronchodilatácie. U 26 % astmatikov je na konci dávkovacieho intervalu LAMA jednoznačne účinnejšia ako LABA a u 13 % astmatikov sa zlepšuje kontrola astmy pri kombinácii IKS s LAMA vs s LABA. Dokonca u nekontrovaných astmatikov s perzistujúcou obštrukciou dýchacích ciest (DC) a vysokou návštevnosťou lekára pre symptómy, vrátane použitia záchranej liečby, je prídanie LAMA do liečby účinnejšie než zdvojnásobenie dávky IKS v rámci kombinácie s LABA. Prechod na triple - trojitú liečbu astmatikom primárne viaceré klinické dopady. Nedávna retrospektívna observačná kohortová štúdia, do ktorej vstúpilo viac ako 72 000 astmatikov, ktorí prešli na triple inhalačnú liečbu, poukázala na zníženie rizika akejkoľvek AE o 28 %, exacerbácie vyžadujúcej hospitalizáciu o 6,5 %, znížila sa spotreba záchranej liečby SABA o 14 %, spotreba orálnych kortikoidov o 10 %, parenterálnych kortikoidov o 20 % a metylxantínov o 46 % (Suzuki a kol., CMRO 2020).

Ako už bolo naznačené, moderným trendom v liečbe nekontrovaných astmatikov v kroku 4 resp. 5 je SITT IKS + LABA + LAMA. Medzi dostupnými fixnými trojkombináciami existujú nielen farmakologické rozdiely v použitých molekulách, ale aj rozdiely v inhalačných systémoch. Inhalačný systém musí u pacienta s chronickým ochorením dýchacích ciest zabezpečiť distribúciu účinných látok k ich



prislúchajúcim receptorom, ktorých koncentrácia v rôznych etážach bronchiálneho stromu je odlišná. Napr. pokiaľ M3 muskarínové receptory majú najvyššiu denzitu v centrálnych DC, β_2 receptory sa nachádzajú v DC menšieho kalibru **a** na periférii bronchiálneho stromu. Distribúcia kortikoidných receptorov je niekde na pomedzí distribúcie receptorov sympatika **a** parasympatika (graf 2). Ako sa darí SITT IKS + LABA + LAMA v extra jemných časticiach zabezpečiť adekvátnu distribúciou účinných látok v porovnaní so SITT v jemných časticiach? Vďaka modelovaniu pomocou počítačových simulácií funkčného respiračného zobrazenia (FRI - Functional Respiratory Imaging) porovnali Usmani **a** kol. (Int J COPD 2020) SITT trojkombináciu BDP + FF + GB (extra jemné častice) s kombináciou flutikazón furoát + vilanterol + umeklidínium bromid (FF + VI + UMEC) (jemné častice). V oblasti intratorakálnej depozície sa podarilo vďaka extra jemným časticiam dosiahnuť vyššiu depozíciu IKS komponentu v rámci triple terapie: BDP + FF + GB. Pri LABA ani LAMA komponente medzi oboma SITT neboli významné rozdiely, nakoľko pokrytie malých DC protizápalovým liekom sa javí ako kľúčové, predovšetkým u pacientov s vyššou závažnosťou AB. Ide o dôležitú správu, že všetky 3 komponenty BDP + FF + GB dosiahli v porovnaní s FF + VI + UMEC vyššiu depozíciu v periférnych DC.

Kľúčovými klinickými štúdiami, ktoré v predregistračnom období preukázali účinnosť **a** bezpečnosť SITT v extra jemných časticiach BDP + FF + GB, boli štúdie Trimaran **a** TRigger. Jednalo sa o dve 52-týždňové, dvojito zaslepené RKS s paralelnými skupinami (FEV1 < 80 % n.h.; ACQ-7 $\geq 1,5$; ≥ 1 ťažká AE/12 mes.; LABACS ≥ 4 T). Trimaran: 52T BDP/FF/G 100/6/10 μg 2x2 inhal. vs BDP/FF 100/6 μg 2x2 inhal. TRigger: 52T BDP/FF/G 100/6/10 μg 2x2 inhal. vs BDP/FF 200/6 μg 2x2 inhal. vs BDP/FF 200/6 μg 2x2 inhal. + TIO 2,5 μg 1x2 inhal. Do štúdií boli zaradení pacienti, ktorí prekonalí v predchádzajúcich 12 mesiacoch aspoň 1 ťažkú AE. Štúdia Trimaran porovnávala BDP + FF + GB s kombinátnou liečbou BDP + FF. V oboch kombináciách bola použitá stredná dávka IKS (100 μg BDP 2x2 vdychy). V štúdiu TRigger boli porovnávané SITT s liečbou IKS + LABA s vysokou dávkou, pričom v treťom ramene bol pacientom na IKS + LABA pridaný tiotropium bromid vo voľnej kombinácii. Pri strednej dávke IKS bola SITT účinnejšia ako IKS LABA v oblasti redukcie stredne ťažkých **a** ťažkých exacerbácií (o 15 %). **A** pri strednej **a** vysokej dávke IKS v zlepšení pľúcnych funkcií v 26. týždni (+57 ml FEV1 pred podaním dávky lieku v 26. týždni v Trimaran **a** +73 ml v štúdiu TRigger). V poolovanej populácii oboch štúdií predžila SITT v porovnaní s IKS **a** LABA čas do prepuknutia prvej ťažkej AE o 21 %, ročnú mieru ťažkých exacerbácií o 23 % **a** stredne ťažkých alebo ťažkých AE o 14 %. Vyššia účinnosť SITT sa prejavila aj v sekundárnych cieľoch, akými bol napr. vrcholový FEV1 po podaní dávky lieku v 26. týždni, alebo priemerná ranná hodnota PEF počas prvých 26 týždňov liečby. Ako ukázali ďalšie analýzy štúdií Trimaran **a** TRigger, SITT v extra jemných časticiach bola účinnejšia než jej komparátory prakticky **pre** všetky charakteristiky astmatikov. Podobne profitujú z redukcie AE aj pacienti s perzistujúcou obštrukciou DC, **a** to bez ohľadu na ročné obdobie.

Záverom MUDr. Laššán zhrnul, v čom vidí prínos SITT v extra jemných časticiach v modernom manažmente pacientov s ťažkou astmou bronchiálne:

zlepšenie compliance pacienta; jeden inhalátor **pre** GINA kroky 4 **a** 5; jediná triple liečba **pre** astmatikov v extra jemných časticiach; vysoká pravdepodobnosť dosiahnutia kontroly astmy u pacientov s fenotypom postihnutia MDC; superiorita vs formoterol/beklometazón; non-inferiorita vs formoterol/beklometazón + tiotropium; viac ako 2500 pacientov v klinických štúdiách.

Graf 1: Analýza štúdie IMPACT

Pravdepodobnosť udalosti (%) FF/umek/VI FF/VI Umek/VI

Bez IKS IKS

Trojkombinačná liečba vs LABA/LAMA – významné zníženie rizika mortality o 28 % HR 0,72 (95 % CI 0,53 – 0,99; p = 0,042)

Čas do udalosti (dni) FF = flutikazón furoát, Umek = umeklidínium, VI = vilanterol

Lipson **a** kol., Am J Respir Crit Care Med 2020

Graf 2: Analýza štúdie ETHOS

Trojkombinačná liečba (320 μg budesonidu denne) vs LABA/LAMA - významné zníženie rizika mortality

o 49 % HR 0,51 (95 % CI 0,33 - 0,80; p = 0,042)

Trojkombinačná liečba (160 μg budesonidu denne) vs. LABA/LAMA - výrazne menší vplyv **a** štatisticky nevýznamný trend

(HR 0,78, 95 % CI 0,53 - 1,16, p = 0,2244)

Martinez **a** kol., Am J Respir Crit Care Med 2020, Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for COPD

Kaplan-Meier kumulatívna incidencia (%) BGF 320/18/9,6 μm BGF 160/18/9,6 μm GFF 18/9,6 μm BFF 320/9,6 μm Týždne BFF = budesonid/formoterol fumarát; BGF = budesonid/glykopyrolát/formoterol fumarát; GFF = glykopyrolát/formoterol fumarát



Graf 3: Exacerbácie - liečba obsahujúca IKS vs LABA/LAMA

LABA/LAMA najväčší počet exacerbácií za rok

Počet stredných a závažných exacerbácií za rok

IMPACT

TRIPLE IKS/LABA LABA/LAMA

0,91 1,07 1,21

TRIPLE IKS/LABA LABA/LAMA TRIPLE LABA/LAMA TRIPLE IKS/LABA LABA/LAMA

KRONOS

0,46 0,56 0,95

TRIBUTE

0,59 0,5

ETHOS

1,08 1,24 1,42

Graf 4: IKS a pravdepodobnosť pneumónie

veľmi jemné častice IKS jemné častice IKS

Sonhappa a kol., PLOS One 2017

Obr. 2: Pľúcne depozície inhalovaných liekov Obr. 3: FRI (Functional Respiratory Imaging)

FRI (Functional Respiratory Imaging)

Nové zobrazovacie metódy Depozícia lieku - „extra fine“ in silico (počítačové modelovanie) extratorakálne centrálné periférne

diameter dýchacích ciest < 1 - 2 mm (neviditeľné na CT skene)

Usmani a kol., J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2020

Graf 1: Podiel pacientov s nekontrolovanou astmou narastá v jednotlivých krokoch liečby podľa GINA (analýza dát od 517 738 pacientov s astmou zo 4 longitudinálnych kohort v USA)

Nekontrolovaní pacienti v jednotlivých krokoch GINA

Pacienti s nekontrolovanou astmou bronchiálne (%) 19,8 % GINA 2 (n = 205 925) 44,8 % GINA 3 (n = 149 158) 49,3 % GINA 4 (n = 153 382) 58,6 % GINA 5 (n = 9273)

Busse a kol., J Asthma 2021

Schéma: GINA 2021 - personalizovaný krokový manažment astmy pre adolescentov a dospelých

Línia 1

KONTROLÓR a PREFEROVANÝ UVOLŇOVAČ (Cesta 1). Použitie IKS-formoterolu znižuje riziko exacerbácií v porovnaní so SABA.

KROKY 1 - 2

IKS-formoterol podľa potreby

KROK 3

Nízka dávka IKS-formoterol pravidelne



KROK 4

Stredná dávka IKS

formoterol pravidelne

KROK 5 Pridaj LAMA Fenotypové hodnotenie \pm anti-IgE, anti-IL5/IL5R, anti-IL4R Zváž vysokú dávku IKS-formoterol

UVOLŇOVAČ: IKS-formoterol podľa potreby

Vysoká dávka IKS

Línia 2

KONTROLÓR **a** ALTERNATÍVNY UVOLŇOVAČ (Cesta 2). Pred zvažovaním SABA ako uvoľňovača je potrebné overiť, či pacient bude adherentný k pravidelnému užívaniu kontrolóra na dennej báze. KROK 1

Uži IKS vždy spolu so SABA

KROK 2

Nízka dávka IKS pravidelne

UVOLŇOVAČ: SABA podľa potreby KROK 3

Nízka dávka IKSLABA pravidelne

KROK 4

Stredná/vysoká dávka IKS-LABA pravidelne

KROK 5 Pridaj LAMA Fenotypové hodnotenie \pm anti-IgE, anti-IL5/IL5R, anti-IL4R Zváž vysokú dávku IKS-LABA

Vysoká dávka IKS

STEP-UP: Ďalšie možnosti voľby kontrolóra/intenzifikácie liečby **pre** obe línie.

Nízka dávka IKS vždy spolu so SABA alebo LTRA denne alebo pridaj SLIT Stredná dávka IKS alebo pridaj LTRA denne alebo pridaj SLIT Pridaj LAMA alebo LTRA alebo prejdí na vysokú dávku IKS Pridaj azitromycín (dospelí) alebo LTRA; pridaj nízku dávku OKS

IKS = inhalačný kortikosteroid; SABA = krátkodobé pôsobiace beta2-sympatomimetikum; LABA = dlhodobé pôsobiace beta2-sympatomimetikum; LTRA = leukotriénový antagonist; LAMA = dlhodobé pôsobiace anticholinergikum; SLIT = alergénová imunoterapia; OKS = orálny kortikosteroid

Graf 2: Regionálne zastúpenie hladkého svalu, M3, β_2 **a** glukokortikoidových receptorov v bronchiálnom strome je odlišné

Relatívna hustota Hladký sval priedušiek

M3 receptory GK receptory β_2 receptory

Trachea Bronchus Bronchiolus Alveoly

Howarth **a** kol., J Aerosol Med 2001

MUDr. Pobeha

Pacient s CHOCHP infikovaný SARS-CoV-2 má 3-krát vyššiu mortalitu Prínos kortikoidu všeobecne stúpal s počtom eozinofilov nad 200 buniek/mm³ Podstatné je dať dôraz na včasné zahájenie bronchodilatačnej liečby **a** čo najskôr vyhodnotiť jej efekt

MUDr. Laššán

Realitou v bežnej klinickej praxi je nedostatočná kontrola bronchiálnej astmy Dôkazy podporujú použitie triple liečby pri nekontrolovanej ťažkej astme SITT v extra jemných časticiach bola účinnejšia než jej komparátory

Autor: MUDr. Monika Laššánová, PhD.