

Význam kombinace salmeterol/fluticason v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci

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

Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) představuje celosvětově velice významný medicínský problém. Odhaduje se, že každým rokem na její následky umírá kolem 3 milionů obyvatel. Ačkoliv klinické příznaky CHOPN si jsou v mnohém podobné s bronchiálním astmatem a podobně je tomu i v případě léčby, je třeba brát nemalý zřetel na skutečnost, že obě nosologické jednotky jsou navzájem dostatečně vyhraněny – jak etiopatogenetickými procesy, tak i diagnostickými postupy. Z farmakoterapeutického pohledu tak v léčbě CHOPN v současné době převládá využití parasympatolytik (ipratropia či tiotropia), u astmatu jsou lékem volby inhalační kortikosteroidy (IKS), často v kombinaci s β_2 -mimetiky (fluticason/salmeterol či budesonid/formoterol).

V následujícím textu je uveden přehled předpokladů a dosavadních klinických zkušeností s podáváním IKS a β_2 -mimetik, a sice fluticasonu se salmeterolem, které by mohly významnou měrou přispět ke zlepšení klinického stavu nemocného trpícího CHOPN.

Farmakodynamické vlastnosti

Salmeterol je dlouhodobě působící β_2 -mimetikum, jehož afinita k β_2 -receptorům je nejméně 50krát vyšší než afinita salbutamolu. Vazba na tyto receptory vede prostřednictvím stimulace G-proteinů k aktivaci intracelulární adenylcyklázy. Ta stimuluje přeměnu adenosintrifosfátu (ATP) na cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), jehož zvýšená koncentrace je zodpovědná za bronchodilatační účinek. V literatuře je rovněž poukazováno na sníženou tvorbu některých cytokinů,¹ pokles vaskulární permeability,² zlepšenou mukociliární clearance³ či zvýšení frekvence kmitání řasinek výstelky dýchacích cest.^{4,5}

Fluticason je zástupcem kortikosteroidů, jehož účinek je zprostředkován vazbou s glukokortikoidními receptory. Afinita vůči těmto receptorům uváděná v *in vitro* studiích v případě fluticasonu je přibližně 18krát vyšší než u dexamethasonu, přibližně dvojnásobná v porovnání s beclomethasonem a 2–3krát vyšší oproti budesonidu.^{6,7}

S ohledem na výše zmíněné a na současnou klinickou oblibu kombinací inhalačních kortikosteroidů s β_2 -mimetiky zmiňme alespoň heslovitě předpokládané farmakologické pozadí této terapeuticky slibné kombinace.

Význam β_2 -mimetik (vyjma bronchodilatace):⁸

- stabilizace mastocytů;
- inhibice uvolňování mediátorů z eozinofilů, makrofágů, T-lymfocytů či neutrofilů;
- inhibice exsudace plazmy do lumen dýchacích cest;
- inhibice uvolňování neuropeptidů (tachykinin) na zakončených sensorických nervů.

Význam kortikosteroidů ve vztahu k β_2 -mimetikům:⁹

- zvýšení vaznosti agonistů na receptory;
- snížené odbourávání receptorů;
- pokles aktivity COMT;
- snížené vychytávání mediátorů do presynaptického buttonu.

Ovlivnění plicních funkcí

Ke klinicky zřejmému zvýšení (nejméně o 15 %) jednodukovného silovného výdechu forced expiratory volume – FEV1) dochází u pacientů s CHOPN přibližně za stejný časový úsek po podání salmeterolu i formoterolu, a sice za 10 a 11 minut. U pacientů s CHOPN je maximální bronchodilatace dosaženo nejpozději do dvou hodin po aplikaci jednorázové dávky salmeterolu 25–75 μg a do 5 hodin po podání kombinace salmeterol/fluticason 50 μg /250 μg . Nárůst parametru FEV₁ oproti výchozí hodnotě byl rovněž signifikantně vyšší po jednorázovém podání kombinace budesonid/formoterol 400 μg /12 μg než po podání kombinace salmeterol/fluticason ve výše zmíněné dávce, a sice ve 2. i 6. hodině sledování, avšak bez signifikantního rozdílu v ostatních sledovaných intervalech (po 4., 8., 10. či 12. hodině).¹⁰

Autoři studie TRISTAN (Trial of Inhaled Steroids and Long-Acting Beta-2 Agonists) zmiňují kombinaci salmeterol/fluticason v dávce 50 µg/500 µg 2x denně jako dávku, která oproti placebo významně zlepšuje maximální výdechovou rychlost (peak expiratory flow – PEF).¹¹

Protizánětlivé účinky

Je známo, že zatímco v zánětlivém procesu probíhajícím pod obrazem bronchiálního astmatu se převládající měrou podílejí eozinofily, mastocyty a CD4+ T-lymfocyty, u CHOPN hrají hlavní úlohu především neutrofilů, CD8+ T-lymfocyty a makrofágy.¹²

Salmeterol v kombinaci s fluticasonem 50 µg/500 µg po 12týdenní i 13týdenní aplikaci v porovnání s fluticasonem samotným v dávce 500 µg či placebem výrazně snižoval počet CD8+ T-lymfocytů měřený v biotických vzorcích bronchiální tkáně. Nejednoznačné výsledky byly získány s ohledem na zjištěný počet makrofágů. Počet neutrofilů i eosinofilů zůstal sice v jedné studii nezměněn,¹³ avšak v další bylo možné pozorovat významný pokles neutrofilů.¹⁴ Zde byl popsán i výrazný pokles počtu CD4- i CD45-pozitivních buněk a stejně tak i buněk exprimujících zvýšené geny pro TNF-α či interferon-γ. S ohledem na celkové projevy probíhající zánětlivé afekce v organismu je užití kombinace salmeterolu s fluticasonem dáváno do spojitosti také s nižšími plazmatickými hladinami C-reaktivního proteinu.¹⁵

Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Salmeterol i fluticason jsou lipofilní látky s maximem působení v plicní tkáni. Po inhalaci je u zdravých dobrovolníků maximálních koncentrací (c_{max}) salmeterolu dosaženo za přibližně 5 minut, ustáleného stavu u pacientů s CHOPN za 10 minut. Vazba na plazmatické bílkoviny je velmi vysoká – dosahuje hodnoty až 96 % (u fluticasonu až 99 %). Ustálené plazmatické koncentrace fluticasonu je dosaženo poněkud později, a sice asi za jednu hodinu, přičemž do systémové cirkulace se jej dostává přibližně 13,3 %.¹⁶

Metabolismus a eliminace

Salmeterol je poměrně rychle hydroxylován (cytochrom P-450 3A4) na α-hydroxysalmeterol. Po perorálním podání radioaktivně značeného salmeterolu jsou přibližně dvě třetiny vyloučeny stolicí, zbylé množství pak močí. Jeho biologický poločas eliminace je udáván v rozmezí 5–6 hodin.

Rovněž fluticason je metabolizován převážně jaterním cytochromem P-450 3A4 (ledviny se na jeho eliminaci podílejí jen minimálně). Jeho biologický poločas se pohybuje mezi 5 a 7 hodinami.¹⁶

Klinické zkušenosti

Salmeterol/fluticason vs placebo

Pravidelné užívání salmeterolu s fluticasonem v dosud provedených klinických studiích (zejm. studie TORCH – Towards a Revolution in COPD Health) nebylo spojeno se sta-

tisticky významným poklesem mortality u pacientů trpících CHOPN. Nedávno publikované výsledky studie TORCH prokázaly přínos kombinace salmeterol/fluticason ve smyslu významného snížení mortality ($p = 0,052$). Pravděpodobnost úmrtí po třech letech užívání kombinace byla 12,6 %, v případě salmeterolu samotného 13,5 %, při užití fluticasonu 16 % a v případě placebo 15,2 %. Jediný popsáný statisticky významný rozdíl byl zjištěn mezi skupinou pacientů léčených kombinací a skupinou léčenou fluticasonem samotným (poměr rizik [hazard ratio – HR]: 0,77; 95% CI: 0,64–0,93; $p = 0,007$). Analogických zjištění bylo dosaženo i při hodnocení mortality způsobené CHOPN. I v tomto případě byl jediný statisticky významný rozdíl popsán mezi užíváním kombinace a fluticasonu samotného (HR: 0,67; 95% CI: 0,5–0,9; $p = 0,008$).¹⁷

Užívání kombinace vedlo, jak bylo možné předem očekávat, i k významně nižšímu počtu exacerbací oproti salmeterolu či fluticasonu v monoterapii či oproti placebo (0,67 vs 0,76 vs 0,78 vs 0,92). Případné exacerbace u pacientů léčených kombinací měly oproti oběma účinným látkám podávaným samostatně výrazně lehčí průběh, což potvrzuje i výše zmíněná studie TORCH ($n = 6\ 184$; tříletá); naproti tomu studie TRISTAN (TRial of Inhaled STeroids AND long-acting β_2 agonists; $n = 1\ 465$; jednoletá) takové výsledky nedokládá. Studie TORCH kvantifikuje ukazatel NNT (number needed to treat – počet pacientů, které je třeba léčit, aby bylo dosaženo jednoho pozitivního výsledku) oproti placebo. S cílem zabránit jedné exacerbaci onemocnění během jednoho roku odpovídá NNT hodnotě 4, s cílem zabránit 1 hospitalizaci za stejné období pak hodnotě 32.

Studie TORCH přináší rovněž údaje o příznivém účinku kombinace salmeterol/fluticason na zachování plicních funkcí z hlediska dlouhodobější perspektivy. V porovnání s placebem se během jednoho roku léčby pokles FEV_1 při užití kombinace snížil o 0,016 l a u salmeterolu i fluticasonu v monoterapii o 0,013 l ($p < 0,003$ pro všechny případy). Jak bylo možné očekávat, hodnota FEV_1 před aplikací další dávky léčiva byla u pacientů léčených kombinací či monoterapií oproti placebo výrazně vyšší, více však byla vyjádřena u pacientů léčených kombinací (analogické pozorování se týkalo i hodnot FEV_1 ve 2. hodině po aplikaci).¹⁷

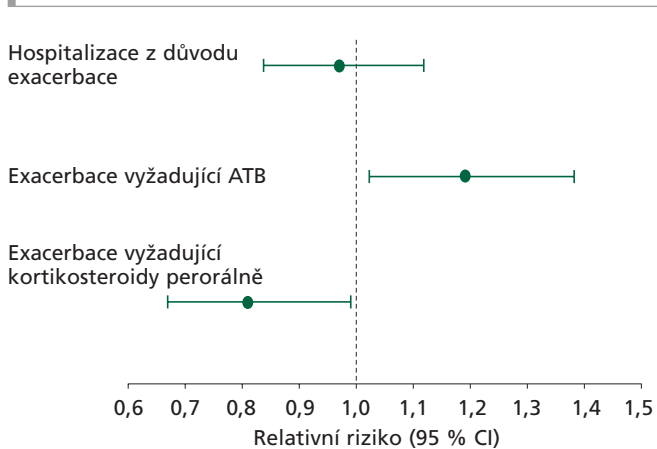
Oproti placebo je pravidelná aplikace salmeterolu s fluticasonem spojena s výrazně nižším stupněm dušnosti a lepší kvalitou života. Jistě klinicky velice zajímavá je rovněž významně nižší potřeba/spotřeba úlevové medikace.¹⁷

Přerušování léčby fluticasonem vedlo k významnému poklesu parametru FEV_1 – ne sice příliš velkému, přesto je však třeba mít tuto skutečnost při klinickém sledování nemocného neustále na zřeteli.¹⁸

Salmeterol/fluticason vs tiotropium bromid

Z pohledu tohoto srovnání jsou pravděpodobně nejdůležitější výsledky dvouleté randomizované, dvojité zaslepené multicentrické studie INSPIRE (Investigating New Standards for Prophylaxis In Reduction of Exacerbations). Účinnost kombinace salmeterol/fluticason v dávce 50 µg/500 µg 2x denně zde byla porovnávána s bromidem tiotropia

obrázek 1 Vliv kombinace samleterol/luticason na exacerbace CHOPN – studie INSPIRE



v dávce 18 µg 1x denně u pacientů s CHOPN (n = 1 323). Autoři práce zde popisují srovnatelné využívání zdravotní péče z důvodu výskytu exacerbací mezi oběma skupinami nemocných. Počet exacerbací vyžadujících antibakteriální léčbu však byl častější u pacientů léčených kombinací (0,97 vs 0,82; p = 0,028). Na straně druhé byla tato skupina nemocných mnohem méně často léčena perorálními kortikosteroidy (0,69 vs 0,85; p = 0,039) (obrázek 1). Rozdíly v hodnotách FEV₁ mezi oběma skupinami přitom nebyly pozorovány.

S užíváním kombinace byla spojena i nižší pravděpodobnost úmrtí z jakékoliv příčiny, a to o 52 % (HR: 0,48; 95% CI: 0,27–0,85; p = 0,012). Současně byla nižší i pravděpodobnost přerušení léčby oproti tiotropiu, a to o 29 % (HR: 1,29; 95% CI: 1,08–1,54; p = 0,005). S odstupem dvou let byla navíc léčba kombinací salmeterol/fluticason pacienty lépe hodnocena v dotazníku SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire; p = 0,038).¹⁹

Salmeterol/fluticason plus tiotropium bromid

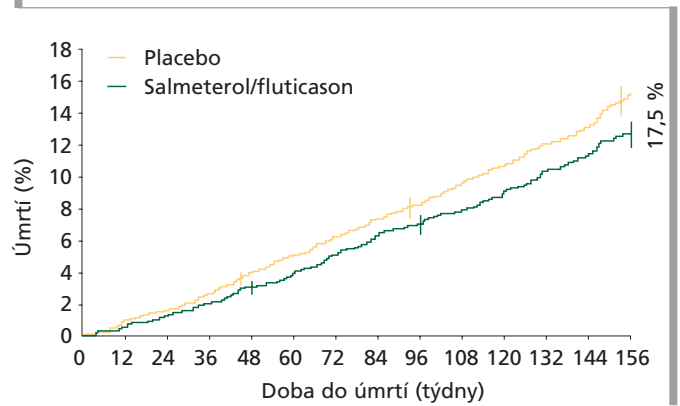
Při porovnání skupin pacientů s CHOPN léčených fixní kombinací salmeterol/fluticason 50 µg/500 µg 2x denně v kombinaci s bromidem tiotropia v dávce 18 µg 1x denně, salmeterolem 50 µg 2x denně s tiotropiem 18 µg 1x denně, nebo samotným tiotropiem v dávce 18 µg 1x denně nebyl zjištěn jakýkoliv významný rozdíl ve smyslu počtu pacientů stížených exacerbací onemocnění. Medián doby do první exacerbace však byl nejdelší u kombinace všech tří účinných látek, a sice 217 dnů (u zbylých skupin nemocných činil 128 a 130 dnů). Rozdíl v počtu exacerbací vztahených na 1 pacientorok byl rovněž statisticky nevýznamný, avšak opět nejnižší byl u nemocných léčených trojkombinací (1,37 vs 1,75 vs 1,61). Rozdíl v počtu exacerbací vedoucích k hospitalizaci však již statistické významnosti dosáhl.

Trojkombováce, dle očekávání, měla i největší příznivý vliv na hodnotu FEV₁ v porovnání s kombinací salmeterol/fluticason (+0,186 vs +0,140 l) či s bromidem tiotropia (+0,186 vs +0,141 l) ve 12. i 52. týdnu léčby. Žádný rozdíl

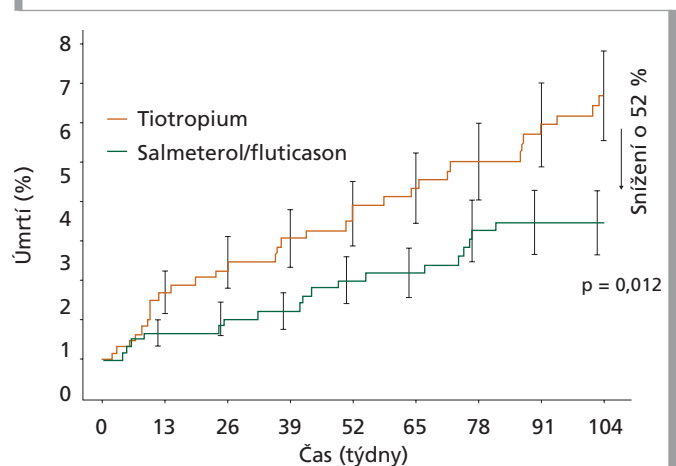
však nebyl zjištěn mezi trojkombinací a salmeterolem v kombinaci s tiotropiem.^{20,21}

Jak trojkombinace, tak i salmeterol v kombinaci s tiotropiem byly oproti samotnému tiotropiu lépe hodnoceny v dotazníku SGRQ, což pravděpodobně odpovídá pozorovanému nižšímu výskytu dušnosti u pacientů léčených trojkombinací.²⁰

obrázek 2 Úmrtí z jakékoliv příčiny během 3 let – studie TORCH



obrázek 3 Doba do úmrtí: během terapie – studie INSPIRE



Bezpečnost a snášenlivost

Dosavadní údaje týkající se bezpečnosti dvojkombováce salmeterolu s fluticasonem pocházejí především z výše zmínované studie TORCH. Nežádoucí účinky v této studii byly pozorovány u 89 % nemocných léčených dvojkombováci, 90 % nemocných léčených salmeterolem, 90 % pacientů užívajících tiotropium a 90 % pacientů užívajících placebo. Ve stejném pořadí skupin se závažné nežádoucí účinky objevily u 43, 40, 42 a 41 % nemocných a k přerušení léčby či k vyřazení ze studie došlo u 18, 20, 23 a 24 % pacientů.

Nejčastějším nežádoucím účinkem byly infekce horních cest dýchacích, pneumonie, kandidóza, bronchitida, bolest

hlavy či zad, sinusitida, kašel a hypertenze. Z farmakologického pohledu není překvapivé, že kombinace salmeterol/fluticason či fluticason samotný stály v pozadí vyšší frekvence výskytu pneumonie než salmeterol či placebo (19,6 vs 18,3 vs 13,3 vs 12,3 %). Mezi uvedenými skupinami však nebyl zjištěn významný rozdíl ve výskytu srdečních poruch.

Ačkoliv vyšší dávky užívaných inhalačních kortikosteroidů mohou být dávány do souvislosti s vyšším výskytem zlomenin, studie TORCH tento vztah nepotvrdila.¹⁷ Analogicky nebyl pozorován ani vyšší výskyt očních poruch, jmenovitě katarakty, ani klinicky významnější suprese osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny.²²

Závěr

Využití fixní kombinace salmeterol/fluticason v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci představuje nový a teprve nedávno schválený terapeutický přístup. V současné době je tato kombinace indikována pro léčbu CHOPN od stádia II u pacientů s $FEV_1 < 60$ %. O možném prospěchu z této léčby jistě svědčí řada výsledků dosud provedených klinických studií, z nichž bezesporu nejdůležitějšími jsou studie TORCH a INSPIRE. Uvedená kombinace je celosvětově bohatě využívána v léčbě bronchiálního astmatu a ani dosavadní zkušenosti s jejím využitím u pacientů s CHOPN nenasvědčují jakkoliv posunutému poměru riziko/přínos ve smyslu častějších nežádoucích účinků.

Literatura

- 1 Sekut L, Champion BR, Page K, et al. Anti-inflammatory activity of salmeterol: down-regulation of cytokine production. *Clin Exp Immunol* 1995;99:461–6.
- 2 Proud D, Reynolds CJ, Lichtenstein LM, et al. Intranasal salmeterol inhibits allergen-induced vascular permeability but not mast cell activation or cellular infiltration. *Clin Exp Allergy* 1998;28:868–75.
- 3 Tay HL, Armoogum N, Tan LK. Nasal mucociliary clearance and salmeterol. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997;22:68–70.
- 4 Piatti G, Ambrosetti U, Santus P, et al. Effects of salmeterol on cilia and mucus in COPD and pneumonia patients. *Pharmacol Res* 2005;51:165–8.
- 5 Kanthakumar K, Cundell DR, Johnson M, et al. Effect of salmeterol on human nasal epithelial cell ciliary beating: inhibition of the ciliotoxin, pyocyanin. *Br J Pharmacol* 1994; 112:493–8.
- 6 Mollmann H, Wagner M, Krishnaswami S, et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of therapeutically clinically equivalent doses of inhaled fluticasone propionate and budesonide, given as Diskus or Turbuhaler dry-powder inhalers to healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2001;41:1329–38.
- 7 Thorsson L, Edsbacker S, Kallen A, et al. Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:529–38.
- 8 Hanania NA, Moore RH. Anti-inflammatory activities of beta2-agonists. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004;3:271–7.
- 9 Pauwels R. [Effect of corticosteroids on the action of sympathomimetics]. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985;21:S53–5.
- 10 Cazzola M, Santus P, Di Marco F, et al. Bronchodilator effect of an inhaled combination therapy with salmeterol + fluticasone and formoterol + budesonide in patients with COPD. *Respir Med* 2003;97:453–7.
- 11 Vestbo J, Pauwels R, Anderson JA, et al. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:301–4.
- 12 Dransfield MT, Bailey WC. Fluticasone propionate/salmeterol for the treatment of chronic-obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1815–26.
- 13 Bourbeau J, Christodoulou P, Maltais F, et al. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007;62:938–43.
- 14 Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:736–43.
- 15 Sin DD, Lacy P, York E, et al. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:760–5.
- 16 Keating GM, McCormack PL. Salmeterol/Fluticasone propionate: a review of its use in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2007;67:2383–405.
- 17 Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–89.
- 18 Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:480–7.
- 19 Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. 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.
- 20 Aaron SD, Vandemheen KL, Ferguson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545–55.
- 21 Cazzola M, Ando F, Santus P, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:556–61.
- 22 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;361:449–56.