

A kettős hörgőtágítás leggyakoribb kérdései

Dr. Rónai Zoltán, Arany Kehely Egészségcentrum, Pécs

A hörgőtágítók a COPD kezelésének alapgyógyszerei, ugyanúgy mint asztma esetén az inhalációs kortikoszteroidok. A legújabb terápiás ajánlások mindegyike a hörgőtágító kezelést javasolja a COPD-ben bázisterápiaként, célul tűzve ki a maximális bronchodilatáció elérését¹. A GOLD ajánlás a hosszú hatású hörgőtágítók kombinált adását (inhalációs kortikoszteroid nélkül) azoknál a betegeknél javasolja első terápiás lehetőségként, akiknek súlyosabbak a tüneteik (CAT \geq 10, mMRC \geq 2)¹. Ehhez a fix kombinációban adott két hörgőtágító a legjobb opció, mert a kényelmes használatnak köszönhetően az adherencia javulása is várható.

A hörgőtágítás farmakológiája

A légúti ellenállás csökkentéséhez a simaizmok relaxációján, a légutak falában zajló gyulladás visszaszorításán és a váladéktermelés csökkentésén át vezet az út. A simaizomrelaxáció farmakológiai szempontból kétféle módon érhető el: közvetlenül a β_2 -adrenoreceptorok (β_2 -AR) stimulálásával β -agonistákkal vagy közvetetten az acetilkolin muszkarinerg receptorokon kifejtett hatásainak gátlásával antimuszkarinerg szerekkel.

Az első esetben β_2 -agonistákat adunk, melyek a légúti simaizomsejtek felszínén lévő β_2 -AR-hoz kötődve közvetlenül hozzák létre az izomrelaxációt és ennek következtében a bronchodilatációt. A receptorhoz kötődött agonista hatására a sejtmembrán belső oldalán az adenilcikláz-enzim aktiválódik, intracellulárisan cAMP keletkezik, ez aktiválja a protein-kináz A enzimet, ami aztán foszforilálja a simaizomtónust szabályozó fehérjéket, a folyamat végén pedig létrejön a simaizom-relaxáció².

A másik esetben antimuszkarinerg szereket adunk, melyek közvetetten hatnak, kompetitív antagonistái a receptorokon kontrakciót kiváltó acetilkolinnak. A légutakban a paraszimpatikus aktivitást egyrészt az M1- és M3-receptorok közvetítik, melyeknek az izgalma simaizom-kontrakciót hoz létre, fokozza a váladéktermelődést és a csillószőrök aktivitását, másrészt pedig ott vannak az M2-receptorok, melyek gátolják az acetilkolin felszabadulását az idegvégződésekből. A kolinerg tónus fokozódását

fontosnak tartják a COPD patogenezisében, mert a bronchokonstriktió és a fokozott váladéktermelődés fokozódása révén egyaránt a légúti obstrukció irányába hat³.

A β_2 -agonisták a légutak teljes hosszában kötődnek a simaizomsejtek felszínén lévő β_2 -AR-hoz, és hoznak létre relaxációt, az antimuszkarinerg szerek pedig az M3-receptorokon antagonistaként hatva megakadályozzák a simaizom-kontrakciót. A kislégutakban nincs közvetlen paraszimpatikus beidegzés, azonban muszkarinerg receptorek itt is találhatóak, és valószínűleg az idegsejteken kívül termelődő acetilkolin aktiválja őket COPD-ben. Ily módon az antimuszkarinerg szerek is a légutak teljes hosszában képesek hatást kifejteni.

Az előbb leírtak alapján újra kell gondolni azt a klaszikus sémát, miszerint a β_2 -agonisták a disztális, az antimuszkarinerg szerek pedig a proximális légutakban hatnak. A két hatóanyagcsoport egyidejű alkalmazásával a légutak bármely szakaszán nagyobb bronchodilatáció érhető el, mint a komponenseket külön-külön adva⁴.

Melyik hörgőtágítót válasszuk?

A guideline-ok a hörgőtágító hatóanyagára vonatkozóan konkrét ajánlást nem tesznek, a szer kiválasztását az orvosra bízzák. A COPD kezelésére használt gyógyszerek egyre növekvő száma egyrészt javítja az orvos választási lehetőségeit, másrészt viszont bonyolulttá teszi a választást és megnehezíti a döntést. Fontos lenne ezért, hogy klinikai vizsgálatokban elemezzék, mi az optimális sorrendje a monoterápiában, illetve a kombinációban adott hörgőtágítóknak, és ennek alapján készüljön terápiás algoritmus.

A klinikailag stabil COPD rendszeres, fenntartó kezelésének leghatékonyabb gyógyszerei a hosszú hatású hörgőtágítók⁵. Ezek hatékonyabbak és egyszerűbben használhatók, mint a rövid hatású hörgőtágítók, így alkalmazásukkor jobb terápiás adherencia is várható. A hörgőtágító hatékonyágát nemcsak a funkcionális paraméterek (légúti obstrukció és hiperinfláció) alapján kell megítélni, hanem figyelembe kell venni a tünetek alakulását (a terhelési tolerancia és az életminőség javulását), valamint a klinikai kép, a kórlefolys változását (az exacerbációk szá-

mának és súlyosságának csökkenését) is, így előfordulhat, hogy spirometriás javulás hiányában is eredményesnek ítélnék meg egy kezelést, ha a szubjektív tünetek egyértelműen javulnak⁵.

Antikolinerg hörgőtágítók

A légúti paraszimpatikus rendszer alapvető funkciója a hörgőrendszer simaizomtónusának szabályozása, és a tónus gyors fokozásával, bronchokonstriktió létrehozásával a potenciálisan káros anyagok bejutásának megelőzése. Ha a simaizomzat tónusa túl nagy és ez az állapot túl hosszán fennáll, akkor az antimuszkarinerg szerek adása előnyös lehet.

A hosszú hatású antimuszkarinerg szerek (LAMA) képesek a légúti obstrukciót hosszabb időre felfüggeszteni. Ezek a hatóanyagok két paraméterrel jellemezhetők: a receptorkötődés erősségével és a kinetikus receptor-szelektivitással. Klinikai szempontból két muszkarinerg receptor, az M2 és az M3 fontos. Az M3-receptorok több szervben is előfordulnak, ezek közül is különösen nagy számban a tüdőben. Az M2-receptorok jelentős számban vannak jelen a szívizomsejteken is, és tartós ingerlésük nem kívánt kardiális hatásokhoz vezet. Ezért fontos, hogy az antimuszkarinerg szerek elsősorban az M3-receptorokon hassanak és minél rövidebb ideig kötődjenek az M2-receptorokhoz.

Az aklidinium nagy fokú kinetikus szelektivitást mutat az M3-receptorok felé, szemben az M2-receptorokkal. Emellett az aklidinium a plazmában butiril-kolinészteráz hatására rendkívül gyorsan metabolizálódik, fél-életideje a keringésben mindössze 2,4 perc⁶. Az aklidinium sokkal kisebb mértékben befolyásolja a szívfrekvenciát, mint a többi LAMA. A bronchokonstriktió-gátlás (%) és a szívfrekvencia-emelkedés (%) hányadosaként számított terápiás index aklidinium esetén 6,2, míg például tiotropium esetén csak 4,1⁷. A gyors hidrolízis és a kinetikus receptor-szelektivitás egyaránt hozzájárulnak a jobb tolerálhatósághoz: az aklidinium alkalmazásakor ritkábban fordulhatnak elő szisztémás és központi idegrendszeri antikolinerg mellékhatások, mint a tiotropium vagy a glikopirronium esetén, amit állatkísérletes adatok és humán klinikai vizsgálatok egyaránt alátámasztanak²⁷.

β₂-agonista hörgőtágítók

A hörgőtágítóknak ez a csoportja a simaizomsejtek specifikus receptoraihoz kötődve, az adenilcikláz-enzim aktiválásán keresztül hozza létre a simaizom-relaxációt. A hosszú hatású béta-agonisták (LABA) közül a formoterolt és a salmeterolt már másfél évtizede használják a stabil COPD kezelésére. Mindkét szer 12 órán át hat, naponta

kétszer adagolandók, de a formoterol hatása gyorsabban alakul ki, mint a salmeterolé (5 perc vs. 20 perc). A tünetek csökkentésében, valamint a FEV₁ és a terhelési tolerancia javításában, sőt, a dinamikus hiperinfláció javításában is jobb hatásúak, mint a rövid hatású hörgőtágítók, emellett az exacerbációk számát is csökkentik⁸. Az indacaterol, az olodaterol, a vilanterol és a carmoterol ultra-hosszú hatású béta-agonisták, hatásuk 24 órán túl is fennáll, naponta egyszer adagolandók.

A *Decramer és munkatársai* által 2013-ban közzétett meta-analízis 20 randomizált, legalább 6 hónapos vizsgálat és közel 9000 COPD-s beteg adatait feldolgozva megállapította, hogy formoterol, salmeterol és indacaterol esetén a főbb mellékhatások (és különösen a kardiovaszkuláris mellékhatások) tekintetében a placebohoz képest nincs szignifikáns eltérés⁹.

Kinél maximalizáljuk a hörgőtágítást?

A jelenlegi nemzetközi terápiás ajánlás közepesen súlyos COPD olyan eseteiben ajánlja két hosszú hatású hörgőtágító együttes alkalmazását, amikor egyedül adva nem elegendőek kielégítő tünetcsökkentésre¹. Eddig formoterol/tiotropium, salmeterol/tiotropium, indacaterol/tiotropium, indacaterol/glikopirronium, olodaterol/tiotropium, umeklidinium/vilanterol és aklidinium/formoterol kombinációkkal végeztek klinikai vizsgálatokat⁴. A kombinációs kezelés a monoterápiához képest javítja a légzésfunkciót és csökkenti a hiperinflációt, csökkenti a diszpnóét, javítja a tüneti pontszámokat, csökkenti a sürgősségi hörgőtágító használatot, és rendszerint jól tolerálható⁴.

A LABA és a LAMA különböző utakon fejti ki a hatását, ezért együtt adva többlet bronchodilatációt hoznak létre, és képesek lehetnek a súlyos légúti áramláskorlátozottság olyan eseteiben is maximális hörgőtágulatot létrehozni, amikor a monoterápiában adott LABA vagy LAMA erre nem képes.

A LABA relaxálja a légúti simaizomzatot, függetlenül a simaizom-kontrakciót kiváltó ingertől, mintegy a bronchokonstriktió funkcionális antagonistájaként működik, a LAMA pedig a muszkarinerg receptorokon kompetitív antagonistaként gátolja az acetilkolin bronchokonstriktív hatásait, ezzel mintegy teljessé téve és felerősítve a LABA funkcionális antagonizmusát. Feltételezhető, hogy a LABA/LAMA kombináció a kislégutakban is együttes hörgőtágító hatást fejt ki, ily módon megszünteti a légcsapdákat, csökkenti a diszpnóe percepcióját és végsősoron javítja az életminőséget. A LABA/LAMA kombináció hatására tartósan csökkenő légúti ellenállás és az ennek következtében megszűnő hiperinfláció hozzájárulhat az exacerbációk számának csökkenéséhez is, amit

annak tulajdonítanak, hogy a kettős hörgőtágító hatás újrhangolja, újra beállítja a tüdő dinamikáját¹⁰.

A LAMA hörgőtágító hatása az M3-receptorok erős és tartós gátlásától függ, mert a légutakban elsősorban ezek felelősek az acetilkolin bronchokonstriktív hatásának létrejöttéért. Ezenfelül az aklidinium nagy fokú kinetikus szelektivitása az M3-receptorok irányába az M2-receptorokkal szemben azt is jelenti, hogy az aklidinium gyorsan leválik a légutak paraszimpatikus idegvégződésin lévő ún. autoinhibitoros M2-receptorokról is, melyek gátolják az acetilkolin felszabadulását, és lényegében a rendszer finomhangolását végzik¹¹. Az idegvégződésen is érvényesül a LABA/LAMA kombináció együttes hatása, mert az itt található β_2 -receptorok stimulációja ugyancsak gátolja az acetilkolin felszabadulását, ami jól kiegészíti az M2-receptorok autoinhibitoros hatását⁴.

Aklidinium/formoterol kombináció

Az aklidinium bromid/formoterol fumarát fix dózisú kombinált inhalációs por többadagos szárazporbelégzőben (Brimica® Genuair®) kerül forgalomba, és naponta 2x adva javasolják a felnőtt COPD-s betegek tüneteinek enyhítésére. A kimért 400 μ g aklidinium/12 μ g formoterolból 340 μ g aklidinium és 11,8 μ g formoterol kerül a légutakba. A kombinált készítmény nagyobb mértékben javítja a légzésfunkciót, csökkenti a diszpnóét és mérsékli az exacerbációk számát, mint a placebo vagy a komponensek önállóan adva. A mellékhatások hasonlóak voltak az egyes kezelési csoportokban és a placebo-csoportban¹².

Mennyire hatékony?

A fix kombinációk esetén a gyógyszerügyi hatóságok elvárják, hogy kimutatható legyen az egyes komponensek hozzájárulása a közös hatáshoz. Az aklidinium és a formoterol kombinálásának hátterében – sok más mellett – az a farmakológiai megfontolás állt, hogy a két szer hörgőtágító hatásának időbeli lefolyása jól kiegészíti egymást, ily módon viszonylag egyenletes és nagy mértékű együttes hörgőtágítás érhető el.

A formoterol hozzájárulása a közös hatáshoz főként a kezelés első óráiban látványos (a reggeli adag után 1 órával mér FEV_1 értékkel jellemezhető; 1. ábra), míg az aklidinium hozzájárulását a közös hatáshoz legjobban a mélyponti FEV_1 emelkedése mutatja (2. ábra).

Két csaknem azonos felépítésű, 24 hetes, randomizált, III-as fázisú klinikai vizsgálatban hasonlították össze az aklidinium/formoterol 400/12 és 400/6 (ez a hatásereőség nincs forgalomban, csak a klinikai vizsgálat céljából készítették), az önállóan adott aklidinium és formoterol, va-

lamint a placebo hatékonyságát 1729 (ACLIFORM-COPD vizsgálat), illetve 1692 (AUGMENT-COPD vizsgálat) betegnél^{13,14}. Mindkét vizsgálatba legalább 40 éves, a GOLD kritériumok szerint közepesen súlyos vagy súlyos COPD-s betegeket vontak be, legalább 10 csomag-év dohányzási előzménnyel. Nem kerülhettek be a vizsgálatba olyan betegek, akiknél az antimuszkarinerg szerekkel szemben kontraindikáció állt fenn (pl. prosztata hipertrófia), klinikailag jelentős kardiális vagy légzőszervi társbetegségük volt, vagy a közelmúltban COPD-exacerbáción estek át.

A primér végpontok közül a reggeli gyógyszeradás után 1 órával mért FEV_1 24 héten át a 400/12 dózisú kombináció esetén szignifikánsan magasabb volt, mint az önállóan adott aklidinium esetén (ez a formoterolnak a kombinációhoz való hozzájárulását jelzi), továbbá a reggel mért mélyponti FEV_1 is szignifikánsan magasabb volt, mint az önállóan adott formoterol esetén (ez az aklidiniumnak a kombinációhoz való hozzájárulását jelzi)¹⁴.

A szekunder végpontok közül szignifikáns és klinikailag is jól értelmezhető volt a transitional dyspnoe index (TDI) javulása. Emellett az AUGMENT-COPD vizsgálatban a Szent György Légzési Kérdőívvel (SGRQ) mért életminőség-pontszámok is klinikailag jelentős javulást mutattak. Az aklidinium/formoterol 400/12 csoportban klinikailag releváns TDI és SGRQ javulást mutató betegek aránya hasonló volt a többi LABA/LAMA kombináció esetén végzett vizsgálatok során megfigyelthez. Az exacerbációk gyakorisága az aklidinium/formoterol 400/12 csoportban a placebohoz képest alacsonyabb volt¹⁴.

A fix kombináció adásakor a bronchodilatáció (a kiindulási FEV_1 legalább 15%-os emelkedése) már 5 perc elteltével érezhető volt, aminek a mindennapi klinikai gyakorlatban pozitív hatása lehet a terápiás adherenciára.

A kolinerg tónus cirkadián változása miatt a COPD tünetei az éjszakai órákban súlyosabbak, mint nappal, amit alátámaszt az is, hogy a betegek többségének alvászavarai vannak, illetve a légszomj és egyéb tüneteik szempontjából az éjszakai és különösen a hajnali órákat jelölik meg a legrosszabb időszakként. Az aklidinium/formoterol kombináció reggel adva 5 perc alatt létrehozza a bronchodilatációt, az esti adag pedig az éjszakai áramláskorlátozottságot mérsékli és csökkenti a nehézlégzést, ily módon éppen olyankor javítja a COPD tüneteit, amikor azok a legsúlyosabbak lennének¹⁴.

Milyen a biztonságossági profilja?

A hörgőtágító kombinációk fejlesztésekor a legnagyobb kihívást az jelenti, hogy a két szer hörgőtágító hatásának maximális kihasználása mellett a mellékhatások a lehető legalacsonyabb szinten maradjanak¹⁵.

1. táblázat: A kezeléssel összefüggő nem kívánt és súlyos nem kívánt események száma (%) az ACLIFORM-COPD vizsgálatban (FDC = fix dózisz kombináció)¹³

	placebo (n=194)	FDC 400/12 µg (n=385)	FDC 400/6 µg (n=381)	aklidiinium 400 µg (n=385)	formoterol 12 µg (n=384)
nem kívánt események összesen	103 (53,1)	194 (50,4)	193 (50,7)	190 (49,4)	217 (56,5)
COPD exacerbáció	27 (13,9)	36 (9,4)	38 (10,0)	46 (11,9)	60 (15,6)
fejfájás	16 (8,2)	29 (7,5)	27 (7,1)	35 (9,1)	43 (11,2)
nasopharyngitis	14 (7,2)	30 (7,8)	30 (7,9)	22 (5,7)	26 (6,8)
hátfájás	9 (4,6)	18 (4,7)	13 (3,4)	20 (5,2)	19 (4,9)
hasmenés	5 (2,6)	6 (1,6)	5 (1,3)	2 (0,5)	6 (1,6)
hányinger	5 (2,6)	3 (0,8)	4 (1,0)	4 (1,0)	1 (0,3)
felső hasi fájdalom	4 (2,1)	2 (0,5)	3 (0,8)	4 (1,0)	6 (1,6)
ízületi fájdalom	3 (1,5)	6 (1,6)	3 (0,8)	3 (0,8)	12 (3,1)
felső légúti infekció	3 (1,5)	8 (2,1)	4 (1,0)	7 (1,8)	10 (2,6)
vérnyomás-emelkedés	2 (1,0)	3 (0,8)	4 (1,0)	2 (0,5)	9 (2,3)
sinusitis	1 (0,5)	3 (0,8)	10 (2,6)	3 (0,8)	3 (0,8)
rhinitis	1 (0,5)	2 (0,5)	6 (1,6)	2 (0,5)	10 (2,6)
oropharyngeális fájdalom	1 (0,5)	10 (2,6)	2 (0,5)	5 (1,3)	2 (0,5)
a vizsgálat megszakításához vezető nem kívánt esemény	8 (4,1)	16 (4,2)	12 (3,1)	17 (4,4)	14 (3,6)
súlyos nem kívánt esemény összesen	12 (6,2)	23 (6,0)	18 (4,7)	16 (4,2)	14 (3,6)
súlyos COPD exacerbáció	5 (2,6)	4 (1,0)	4 (1,0)	7 (1,8)	1 (0,3)
pneumónia	1 (0,5)	3 (0,8)	4 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

A LABA és a LAMA biztonságossági profilja jól ismert, azonban amikor a két hatóanyagot együtt adják, akkor a mellékhatások hasonlóságaira és eltéréseire egyaránt fontos figyelni. A LABA is és a LAMA is hat a kardiovaszkuláris rendszerre, ezért a két hatóanyag kombinációjának fejlesztésekor kiemelt figyelmet fordítottak ezekre a mellékhatásokra (1. táblázat). Az eddigi adatok – köztük a 24 órás Holter-monitorozás adatai – szerint a fix kettős hörgőtágító kombináció kardiovaszkuláris mellékhatásai nem térnek el szignifikánsan a placeboétól^{5,16}.

A kezelés jó tolerálhatóságát egyrészt a két említett vizsgálat, másrészt pedig a 28 hetesre hosszabbított AUGMENT-COPD vizsgálat adatai és egy 52 hetes – a napi 2× adott fix 400/12 kombinációt és a napi 2× adott 12 µg formoterolt összehasonlító – biztonságossági és tolerabilitás vizsgálat adatai alapján lehet megítélni¹². A fix 400/12 kombinációval végzett kezeléssel több mint 1000 beteg-év adatai álltak rendelkezésre. Bármelyik terápiás csoportot nézték, a kezeléssel kapcsolatos nem kívánt hatások gyakorisága azonos volt, és nem tért el szignifikánsan a placebo-csoportban megfigyelttől. Az antimuszkarinerg szerekre és a béta-agonistákra specifikus mellékhatások aránya is hasonló volt, és nem utalt semmi a mellékhatások egymást erősítő hatására¹².

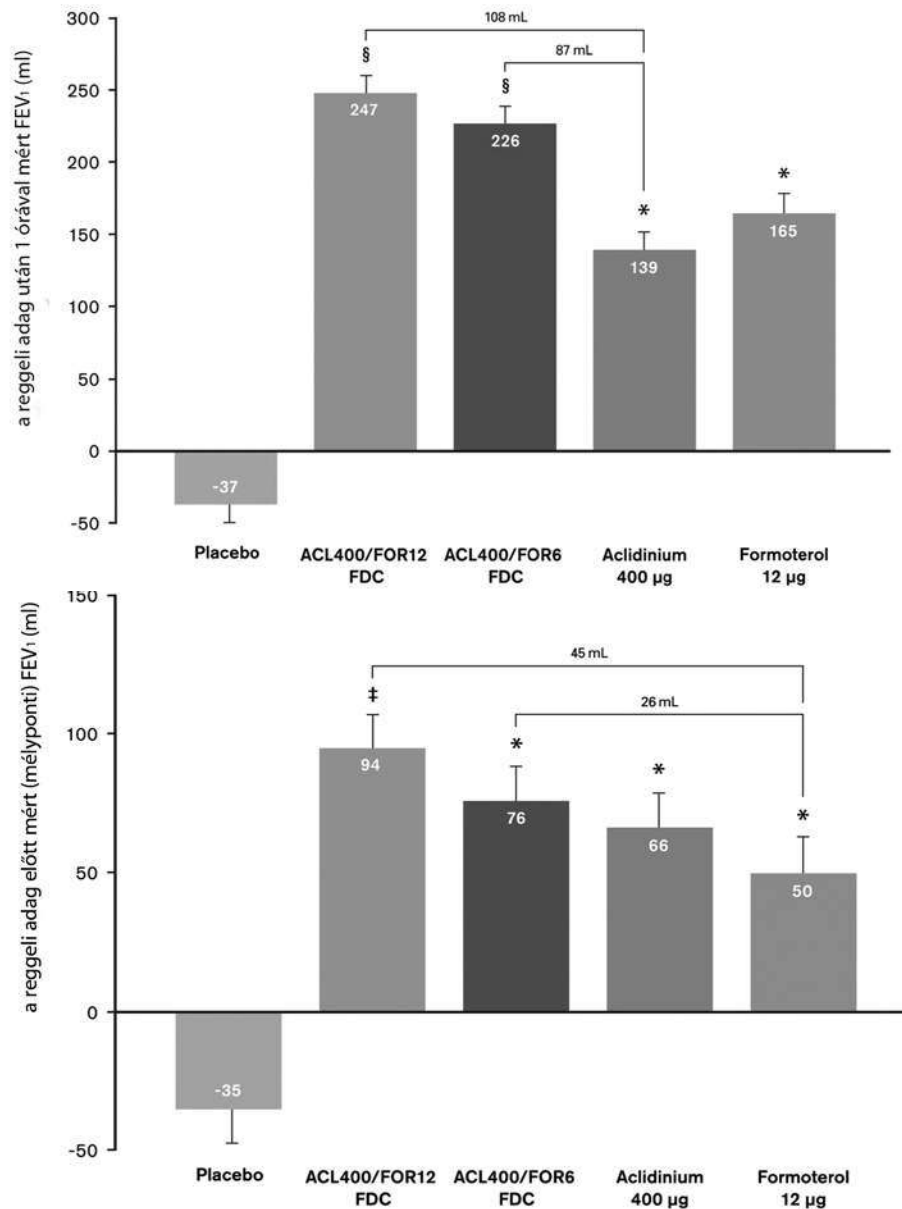
Ezek a biztonságossági adatok egybevágóak a korábbiakkal, melyek szerint a formoterol jól tolerálható, az

aklidiinium pedig alacsony szisztémás expozícióval jár, minimalizálva ezzel a jellegzetes antimuszkarinerg mellékhatásokat¹⁷. Amíg nem jelennek meg hosszabb távú vizsgálatok adatai a biztonságosságra és a betegnél jelentkező egyértelmű előnyökre vonatkozóan, addig a LABA/LAMA fix kombinációkat fenn kell tartani azoknak a betegeknek, akiknek a komponenseket önállóan is adtuk volna¹⁷.

Terápiás adherencia COPD esetén

A sok éves kutatás ellenére kevés tényezőről sikerült egyértelműen igazolni, hogy kapcsolatban áll a jó terápiás adherenciával. Egy meta-analízisben¹⁸, ami az elmúlt 50 év krónikus betegeknel végzett adherencia vizsgálatainak eredményeit elemezte, azt találták, hogy az adherencia nagyobb a pontosan körülírt terápiás eljárások esetén (pl. gyógyszeres kezelés esetén nagyobb, mint magatartásváltoztatás esetén), és jobb akkor, ha a beteg szociális és érzelmi támogatottsága nagy. Nem befolyásolja lényegesen az adherenciát a beteg neme, életkora, képzettsége és az anyagi helyzete¹⁹.

Ellentétben az asztmával, COPD esetén csak kevés terápiás adherenciára vonatkozó, bizonyítékokon alapuló összefüggés ismert. A korlátozott mennyiségű adatból arra lehet következtetni, hogy – hasonlóan más krónikus betegségekhez – COPD-ben is gyakran rossz az adherencia,



1. ábra: A reggeli adag után 1 órával mért FEV₁ értékek az AUGMENT-COPD vizsgálat 24. hetében. Minden kezelési csoportban szignifikáns ($p < 0.0001$) változást mértek a placebohoz képest mindegyik kontrollvizsgálatkor. (* $p < 0,05$ versus placebo; § $p < 0,05$ versus aklidinium, formoterol és placebo; ACL400/FOR12 FDC= aklidinium 400 µg és formoterol 12 µg fix dóziszú kombinációja; ACL400/FOR6 FDC= aklidinium 400 µg és formoterol 6 µg fix dóziszú kombinációja)¹⁴

2. ábra: A reggeli adag előtt mért (mélyponti) FEV₁ értékek az AUGMENT-COPD vizsgálat 24. hetében. (* $p < 0,05$ versus placebo; ‡ $p < 0,05$ versus formoterol és placebo; ACL400/FOR12 FDC= aklidinium 400 µg és formoterol 12 µg fix dóziszú kombinációja; ACL400/FOR6 FDC= aklidinium 400 µg és formoterol 6 µg fix dóziszú kombinációja)¹⁴

ami negatívan befolyásolja a kezelés kimenetelét. A rossz adherenciában valószínűleg nagyobb szerepe van a COPD-s beteg saját betegségéről alkotott elképzeléseinek és a betegséggel való megküzdési stratégiák hiányának, mint a demográfiai tényezőknek vagy a betegség súlyosságának. A kezeléssel összefüggő tényezők (pl. az adagolás gyakorisága és a mellékhatásoktól való félelem) is befolyásolják az adherenciát²⁰.

A betegek terápiás együttműködése terén végzett kutatások többsége azt sugallja, hogy minél hosszabb és összetettebb egy kezelés, annál nagyobb a non-adherencia kockázata²¹. Ez a megfigyelés vezetett ahhoz a várakozáshoz, hogy az egyszerűbb, napi 1× adott kezelések majd egyértelműen jobb beteg-együttműködést eredményeznek²⁰. A patikai receptkiváltási adatok retrospektív elemzése ugyancsak arra utalt, hogy a napi 1×-i adagolású gyógyszereket inkább az elvárt gyakorisággal váltják ki a betegek, mint a napi 2×-i adagolással rendeltek²².

A helyzet azonban ennél sokkal összetettebb. Míg a feledékenység miatt nem együttműködő betegek csoportjában (ún. erratic non-adherence) a napi egyszeri adagolás valóban csökkentheti a feledékenység miatt be nem vitt adagok számát, addig a napi adagszám csökkentése nem javítja az adherenciát a nem együttműködő betegek azon csoportjában (ún. intelligent non-adherence), akik szándékosan csökkentik a gyógyszereik adagját vagy függesztik fel a kezelést, mert úgy gondolják, hogy az már nem szükséges²³, vagy azért, mert félnek a mellékhatásoktól²⁴.

A COPD-s betegek többsége idősebb ember, aki más betegségek miatt is gyógyszereket szed, ezért fontos, hogy a COPD kezelésére szolgáló gyógyszerek adagolását szinkronizáljuk az egyéb betegségek miatt rendszeresen szedett gyógyszerekével. Egy korábbi amerikai felmérés szerint a COPD-s betegek számára felírt rendszeresen, illetve szükség szerint használt gyógyszerek átlagos száma betegenként 6,26 (1–16 közötti)²⁶. A készit-

mények napi adagszáma és a beadás időpontja eltérő, így nem ritka, hogy a betegnek 5–8 orális és inhalációs készítmény használatát kell összehangolnia²⁶.

A gyógyszerek adagolását célszerű úgy időzíteni, hogy az köthető legyen a beteg más, napi rutinban végzett tevékenységeihez (pl. fogmosás reggel és este, reggeli és vacsora, stb.), mert ez emlékezteti a beteget arra, hogy eljött a gyógyszerhasználat ideje²⁵.

Összefoglalás

A legújabb terápiás ajánlások mindegyike a hörgőtágító kezelést javasolja COPD-ben bázisterápiaként, célul tűzve ki a maximális bronchodilatáció elérését, de egyik sem tesz konkrét ajánlást a hörgőtágító hatóanyagára vonatkozóan. Amikor az orvos a COPD-s betegének a tünetek enyhítésére a naponta 2×-i adásra javasolt aklidinium bromid/formoterol fumarát fix dózisú kombinált inhalációs port rendel, egyszerre több előnyhöz is juthat.

Az aklidinium/formoterol fix kombináció hatása jól igazodik a COPD tüneteinek diurnális változásához. A két komponens hörgőtágító hatásának időbeli lefolyása jól kiegészíti egymást, ily módon viszonylag egyenletes és nagy mértékű együttes hörgőtágítás érhető el. Reggel adva 5 perc alatt létrehozza a bronchodilatációt, az esti adag pedig az éjszakai áramláskorlátozottságot mérsékli és csökkenti a nehézlégzést, ily módon éppen olyankor javítja a COPD tüneteit, amikor azok a legsúlyosabbak lennének.

Az aklidinium/formoterol fix kombinációnak kedvező biztonságossági profilja van. A formoterol jól tolerálható, az aklidinium pedig alacsony szisztémás expozícióval jár, minimalizálva ezzel a jellegzetes antimuszkarinerg mellékhatásokat. A kardiovaszkuláris mellékhatások nem térnek el szignifikánsan a placeboétól.

Az aklidinium/formoterol fix kombináció naponta 2×-i adagolása jól beilleszthető a COPD-s beteg mindennapi életvitelébe, és jól szinkronizálható az egyéb betegségek miatt rendszeresen szedett más gyógyszereinek adásával. A gyógyszerbelégzés könnyen köthető a beteg más, napi rutinban végzett tevékenységeihez, ami csökkenti a feledékenységéből eredő non-adherencia kockázatát. Tovább javítja az adherenciát, hogy a két inhalációs hatóanyagot a beteg fix kombinációként egy olyan eszközből (Genuair®) szippantja, aminek aktiválásához mindössze három mozdulat szükséges. ■

Irodalom

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. <http://www.goldcopd.org/>
2. Cazzola M, et al. β_2 -agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(7): 690-696.
3. Gross NJ, et al. Cholinergic bronchomotor tone in COPD. Estimates of its amount in comparison with that in normal subjects. *Chest* 1989; 96: 984-987.
4. Nardini S, et al. COPD: maximization of bronchodilation. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2014; 9: 50-59.
5. Tashkin DP, Fabbri LM. Long acting beta agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010; 11:149.
6. Prat M, et al. Discovery of novel quaternary ammonium derivatives of (3R)-quinuclidinol esters as potent and long-acting muscarinic antagonists with potential for minimal systemic exposure after inhaled administration. *J Med Chem* 2009; 52: 5076-5092.
7. Gavalda A, et al. Characterization of aclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 331: 740-75.
8. Cazzola M, et al. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose response study. *Respir Med* 1995; 89: 357-362.
9. Decramer M, et al. The safety of long-acting β_2 -agonists in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 53-64.
10. Wedzicha JA, et al. The role of bronchodilator treatment in the prevention of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012; 40: 1545-1554.
11. Meurs H, et al. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26: 145-155.
12. EPAR. Duaklir Genuair. EMA <http://www.ema.europa.eu/ema/> (elérés dátuma: 2015. 07. 27.)
13. Singh D, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulmonary Medicine* 2014; 14: 178-188.
14. D'Urzo A, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT-COPD study. *Respiratory Research* 2014; 15: 123-140.
15. Cazzola M, et al. The scientific rationale for combining long-acting β_2 -agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 23: 257-267.
16. Singh S, et al. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 1439-1450.
17. Montuschi P, Ciabattini G. Bronchodilating drugs for chronic obstructive pulmonary disease: current status and future trends. *J Med Chem* Published online January 14, 2015.
18. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42: 200-9.
19. Tashkin DP. Multiple dose regimens. Impact on compliance. *Chest* 1995; 107(5 Suppl): 176S-182S
20. Rand CS. Patient adherence with COPD therapy. *Eur Respir Rev* 2005; 14(96): 97-101.
21. Haynes RB, Sackett DL. Compliance with therapeutic regimens. Johns Hopkins University Press, 1976
22. Sherman J, Patel P, Hutson A, Chesrown S, Hendeles L. Adherence to oral montelukast and inhaled fluticasone in children with persistent asthma. *Pharmacotherapy* 2001; 21(12): 1464-1467.
23. Chambers CV, Markson L, Diamond JJ, Lasch L, Berger M. Health beliefs and compliance with inhaled corticosteroids by asthmatic patients in primary care practices. *Respir Med* 1999; 93(2): 88-94.
24. Boulet LP. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthma-tic patients. *Chest* 1998; 113(3): 587-592.
25. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax* 2008; 63(9): 831-8.
26. Dolce JJ, Crisp C, Manzella B, Richards JM, Hardin JM, Bailey WC. Medication adherence patterns in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991; 99(4): 837-41.
27. Schelfhout VJ, et al. Activity of aclidinium bromide, a new long-acting muscarinic antagonist: a phase I study. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 458-464.