

**Paweł Śliwiński¹, Adam Antczak², Adam Barczyk³, Karina Jahnz-Różyk⁴,
Marek Kulus⁵, Piotr Kuna⁶, Maciej Kupczyk⁶**

¹2 Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

²Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³Katedra i Klinika Pneumonologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

⁵Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁶Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc w sprawie nowych złożonych leków wziewnych IND/MF i IND/GLY/MF w leczeniu astmy

Wstęp

Astma to jednostka chorobowa, która dotyka osób w każdym wieku. Ekspersi *Global Initiative for Asthma* (GINA) definiują ją jako chorobę charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dolnych dróg oddechowych oraz występowaniem takich objawów ze strony układu oddechowego, jak napady duszności, kaszel, świsły/ucisk w klatce piersiowej. Astma jest jedną z najczęściej występujących przewlekłych chorób układu oddechowego i z tego powodu stanowi istotne wyzwanie zarówno w wymiarze społecznym, jak i ekonomicznym. Publikowane dane epidemiologiczne z Europy wskazują, że w Polsce choruje około 4 mln osób, chociaż dane statystyczne dostępne w Narodowym Funduszu Zdrowia identyfikują około 2,2 mln pacjentów z rozpoznaną astmą. Warto zaznaczyć, że aż 31,4% populacji chorych stanowią osoby poniżej 18. roku życia, a największą liczbę rozpoznań stwierdza się w grupie wiekowej 6–10 lat [1, 2].

W Polsce — podobnie jak w większości krajów wysokorozwiniętych — obserwuje się dynamiczny przyrost zapadalności na choroby układu oddechowego, w tym również na astmę.

Ta stawia znaczne wyzwania w wielu sferach życia społecznego, będąc problemem jednocze-

śnie zdrowotnym, społecznym i ekonomicznym. Jest to konsekwencją takich cech astmy, jak wysoki wskaźnik zachorowalności, przewlekły i zmienny przebieg, konieczność systematycznego stosowania leków czy dokuczliwe objawy obniżające zależną od stanu zdrowia jakość życia. Utrzymujące się objawy choroby, jak również jej zaostrzenia, nierzadko wymuszające dodatkowe wizyty u lekarza w poradni, a niekiedy nawet hospitalizacje, niewątpliwie wpływają na zwiększenie absencji chorobowej i obniżenie wydajności pracy. W większości przypadków przy stosowaniu właściwego leczenia można jednak uzyskać dobrą kontrolę (brak objawów) choroby. Niestety u około 5% pacjentów obserwuje się tak zwaną ciężką postać astmy, w przebiegu której odpowiedź na leczenie jest niedostateczna, a zaostrzenia mogą występować nawet do kilkanastu razy w ciągu roku. W tej grupie pacjentów często dochodzi do rozwoju inwalidztwa oddechowego oraz konieczności przejścia na rentę [1, 2].

Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD, *Organisation for Economic Co-operation and Development*) definiuje hospitalizacje możliwe do uniknięcia jako hospitalizacje z powodu astmy u chorych ≥ 15 . roku życia trwające co najmniej jeden dzień, gdy są możliwe do uniknięcia w przypadku efektywnie działającego

Adres do korespondencji: Paweł Śliwiński, II Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie; e-mail: p.sliwinski@wp.pl

Otrzymano: 01.10.2020

Copyright © 2020 PP

ISSN 2719–2881

Tabela 1. Skład, dawki i schemat dawkowania dwóch leków złożonych IND/MF i IND/GLY/MF [3, 4]

IND/MF (LABA/wGKS)	IND/GLY/MF (LABA/LAMA/wGKS)
Skład	
Połączenie wziewnej postaci octanu indakaterolu i furoinianu mometazonu w stałych dawkach do stosowania raz na dobę	Połączenie wziewnej postaci octanu indakaterolu, bromku glikopyronium i furoinianu mometazonu w stałych dawkach do stosowania raz na dobę
Proszek do inhalacji z mieszką laktazy, dostarczany w pojedynczych dawkach za pomocą urządzenia Breezhaler [®] potwierdzającego przyjęcie każdej dawki	
Dawki i schemat dawkowania	
Niska dawka wGKS: 150/80 µg 1×/dobę	
Średnia dawka wGKS: 150/160 µg 1×/dobę	Wysoka dawka wGKS: 150/50/160 µg 1×/dobę
Wysoka dawka wGKS: 150/320 µg 1×/dobę	

IND — indakaterol; wGKS — wziewny glikokortykosteroid; GLY — glikopyronium; MF — mometazon; LABA (*long-acting beta-2-agonist*) — długo działający beta-2-agonista; LAMA (*long-acting muscarinic antagonist*) — długo działający cholinolityk

Nowe leki wziewne

Odpowiedzią na tego typu potrzeby jest rejestracja dwóch nowych wziewnych leków złożonych będących połączeniem indakaterolu i mometazonu (IND/MF) pod nazwą handlową Atecura[®] Breezhaler[®] oraz indakaterolu, glikopyronium i mometazonu (IND/GLY/MF) pod nazwą handlową Enerzair[®] Breezhaler[®].

Poniżej przedstawiono wskazania rejestracyjne dla obu wymienionych leków złożonych: — Atecura[®] Breezhaler[®] jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12. roku życia z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta-2-mimetyków [3].

— Enerzair[®] Breezhaler[®] jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta-2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach oraz u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku [4].

Atecura[®] Breezhaler[®] to połączenie ultra-długo działającego beta-2-agonisty — indakaterolu — oraz wziewnego glikokortykosteroidu — mometazonu. Każda kapsułka zawiera 150 µg indakaterolu (w postaci octanu) i może zawierać 3 różne dawki steroidu: 80 µg furoinianu mometazonu (niska dawka steroidu) lub 160 µg furoinianu mometazonu (średnia dawka steroidu), lub 320 µg furoinianu mometazonu (wysoka dawka steroidu) (tab. 1) [3].

Enerzair[®] Breezhaler[®] to połączenie ultra-długo działającego beta-2-agonisty — indakaterolu, długo działającego leku cholinolitycznego — glikopyronium — oraz wziewnego glikokortykosteroidu — mometazonu. Każda kapsułka zawiera 150 µg indakaterolu (w postaci octanu), 63 µg bromku glikopyronium odpowiadającego 50 µg glikopyronium i 160 µg furoinianu mometazonu odpowiadającego wysokiej dawce kortykosteroidu (tab. 1) [4].

Furoinian mometazonu

Glikokortykosteroidy wziewne (wGKS) stanowią podstawową grupę leków przeciwzapalnych w leczeniu astmy. Ważnym aspektem w doborze stosowanych preparatów jest zminimalizowanie działań niepożądanych wziewnej terapii GKS przy zachowaniu ich siły działania przeciwzapalnego. Długoterminowe stosowanie steroidów, szczególnie steroidów systemowych, może powodować szereg działań niepożądanych [5], które przedstawiono w tabeli 2.

Ze względu na występowanie działań niepożądanych, szczególnie w wyniku stosowania GKS doustnych, prowadzone są intensywne badania zmierzające do opracowania terapii, która z jednej strony w jeszcze większym stopniu poprawi kontrolę objawów astmy, a z drugiej pozwoli na jednoczesne zmniejszenie zapotrzebowania szczególnie na GKS doustne, a także wziewne. Zgodnie z tą ideą również najnowsze standardy postępowania terapeutycznego w astmie zmierzają w kierunku stosowania możliwie najniższych, ale skutecznych dawek wGKS. W tabeli 3 przedstawiono zestawienie wGKS i ich dawek rekomendowanych w raporcie GINA 2020 [2].

Tabela 2. Możliwe działania niepożądane w wyniku przewlekłego stosowania steroidów doustnych i wysokich dawek steroidów wziewnych [5]

Systemowe GKS	Wysokie dawki wGKS
Cukrzyca	Cukrzyca
Osteoporoza	Osteoporoza
Nadciśnienie tętnicze	Zaćma
Choroba zakrzepowo-zatorowa	Zapalenie płuc
Miażdżycza naczyń	
Zawał serca	
Udar mózgu	
Zaćma, jaskra	
Zaburzenia odporności	
Sepsa	
Niewydolność kory nadnerczy	
Atrofia skóry	
Teleangiopatie	
Miopatie	
Otyłość	
Zaburzenia nastroju	
Depresja	

GKS — glikokortykosteroidy; wGKS — glikokortykosteroidy wziewne

Furoinian mometazonu jest glikokortykosteroidem, który do tej pory nie był w Polsce szeroko stosowany w leczeniu astmy. Jest natomiast powszechnie wykorzystywany w leczeniu chorób skóry oraz w terapii alergicznego nieżyty nosa i polipów nosa.

Furoinian mometazonu (MF) jest GKS o dużej sile działania. Charakteryzuje się wysokim powinowactwem do wewnątrzkomórkowego receptora glikokortykosteroidowego, znaczną zdolnością wiązania białka, wysoką lipofilnością i niską biodostępnością po podaniu doustnym. Te cechy warunkują wysoką skuteczność mometazonu i korzystny profil bezpieczeństwa [6]. W metaanalizie porównującej siłę działania i bezpieczeństwo MF w stosunku do innych wziewnych GKS stosowanych w równoważnych dawkach stwierdzono przewagę MF wyrażającą się większą poprawą parametrów wentylacyjnych płuc oraz większą redukcją zużycia leków ratunkowych przy zachowaniu podobnego profilu bezpieczeństwa do innych GKS [7]. Podawanie leku raz na dobę może mieć wpływ na zwiększenie *compliance* stosowanej terapii.

Dzięki zmianie inhalatora z Twisthaler® na Breezhaler® oraz szeregu zabiegów formulacyjnych w preparatach złożonych IND/MF i IND/GLY/MF zmniejszono dawki nominalne mometazonu przy zachowaniu jego wysokiej skuteczności klinicznej (tab. 4).

Punktem wyjścia do ustalenia tych dawek było określenie dozy podawanej z inhalatora Breezhaler® równoważnej do średniej dawki 400 µg podawanej z inhalatora Twisthaler®. Na podstawie wyników badania u zdrowych ochotników, porównującego parametry farmakokinetyczne, które opisywały efekt systemowy różnych dawek mometazonu podawanych z inhalatora Breezhaler®, a następnie badania *in vitro* określającego depozycję płucną, ustalono dawkę 160 µg jako równo-

Tabela 3. Zestawienie wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) i ich dawek rekomendowanych w raporcie GINA 2020 [2]

wGKS	Całkowita dzienna dawka wGKS [µg]		
	Niska	Średnia	Wysoka
Beklometazonu dipropionian (pMDI, standardowe cząsteczki, HFA)	200–500	> 500–1000	> 1000
Beklometazonu dipropionian (pMDI, ekstradrobne cząsteczki, HFA)	100–200	> 200–400	> 400
Budezonid (DPI)	200–400	> 400–800	> 800
Cyklezonid (pMDI, ekstradrobne cząsteczki, HFA)	80–160	> 160–320	> 320
Flutikazonu furoinian (DPI)		100	200
Flutikazonu propionian (DPI)	100–250	> 250–500	> 500
Flutikazonu propionian (pMDI, standardowe cząsteczki, HFA)	100–250	> 250–500	> 500
Mometazonu furoinian (DPI)		200	400
Mometazonu furoinian (pMDI, standardowe cząsteczki, HFA)		200–400	> 400

©2020 Global Initiative for Asthma, reprinted with permission. Available from: <https://www.ginasthma.org>DPI (*dry powder inhaler*) — inhalator suchego proszku; HFA (*hydrofluoroalkane propella*) — hydrofluoroalkan; pMDI (*pressurised metered-dose inhaler*) — inhalator ciśnieniowy dozujący

Tabela 4. Dawki furoinianu mometazonu w dostępnych preparatach [3, 4]

MF	MF	IND/MF	IND/GLY/MF
Wielkość dawki	(Twisthaler®)	(Breezhaler®)	(Breezhaler®)
Niska	200 µg	80 µg	Niebadana
Średnia	400 µg	160 µg	80 µg (badana tylko w próbach klinicznych)
Wysoka	800 µg	320 µg	160 µg

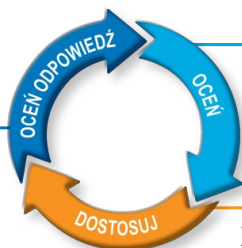
IND — indakaterol; GLY — glikopryonium; MF — mometazon

DOROŚLI I MŁODZIEŻ W WIEKU ≥ 12. r.ż.

Personalizowane leczenie astmy:

Oceń, Dostosuj leczenie, Oceń odpowiedź

- Objawy
- Zaostrzenia
- Działania niepożądane
- Czynność płuc
- Satysfakcja chorego



- Potwierdzenie rozpoznania
- Kontrola objawów i modyfikowalnych czynników ryzyka (w tym czynności płuc)
- Choroby współistniejące
- Technika inhalacji, przestrzeganie zaleceń
- Preferencje chorego i oczekiwania/cele

- Leczenie chorób współistniejących i eliminacja czynników ryzyka
- Leczenie nefarmakologiczne
- Modyfikacje leczenia astmy
- Edukacja i ćwiczenie umiejętności

Opcje leczenia astmy:

dostosuj leczenie up i down do indywidualnych potrzeb pacjenta

PREFEROWANY LEK KONTROLUJĄCY
Dla zapobiegania zaostrzeniom i kontroli objawów

Inne opcje leków kontrolujących

STOPIEN 1

W razie objawów niska dawka wGKS-formoterol *

Niska dawka wGKS zawsze razem z SABA †

STOPIEN 2

Codziennie niska dawka steroidu wziewnego (wGKS) lub niska dawka wGKS-formoterol * w razie objawów

Antagonista receptora leukotrienowego (LTRA) lub niska dawka wGKS stosowana zawsze gdy przyjmowane jest SABA †

STOPIEN 3

Niska dawka wGK-LABA

Średnia dawka wGKS lub niska dawka wGKS+LTRA #

STOPIEN 4

Średnia dawka wGKS-LABA

Wysoka dawka wGKS, dodaj tiotropium lub dodaj LTRA#

STOPIEN 5

Wysoka dawka wGKS-LABA

Skieruj do oceny fenotypu ± dodaj leki np. tiotropium, anty-IgE, anty-IL5/5R, anty-IL4R

PREFEROWANY LEK DORAŻNY
Inne opcje leków dorażnych

W razie objawów niska dawka wGKS-formoterol *

W razie objawów niska dawka wGKS-formoterol †

* Off-label; dane wyłącznie dla budezonidu-formoterolu (bud-form)
† Off-label; inhalatory osobne lub połączenie wGKS/SABA

Niska dawka wGKS-form jest lekiem dorażnym dla chorych stosujących bud-form lub BDP-form w leczeniu podtrzymującym i dorażnym

©2020 Global Initiative for Asthma, reprinted with permission. Available from <https://www.ginasthma.org>

Rycina 2. Algorytm leczenia dorosłych i młodzieży (≥ 12. r.ż.) w zależności od kontroli objawów astmy. W 4. i 5. stopniu leczenia zalecane jest między innymi dodanie długo działającego cholinolityka [2]

ważną dla średniej dawki MF — 400 µg podawanej z inhalatora Twisthaler® [8]. Wykorzystując zasadę proporcjonalności dawek, ustalono wielkość dawek mometazonu — niskiej i wysokiej — podawanych z inhalatora Breezhaler® jako 80 µg i 320 µg. Następnie ich skuteczność kliniczna została potwierdzona w badaniach klinicznych u pacjentów z astmą w porównaniu z odpowiednimi dawkami 200 µg i 800 µg podawanymi z inhalatora Twisthaler® [9]. W preparacie trójskładnikowym IND/GLY/MF dawka nominalna mometazonu odpowiadająca dawce wysokiej została dalej zredukowana do 160 µg w stosunku do odpowiadającej jej dawki wysokiej 320 µg w preparacie dwuskładnikowym IND/MF. Jest to efekt zastosowania stearynianu magnezu jako nośnika w preparacie trójskładnikowym IND/GLY/MF. W ten sposób zwiększono masę drobnych cząstek mometazonu, co z kolei

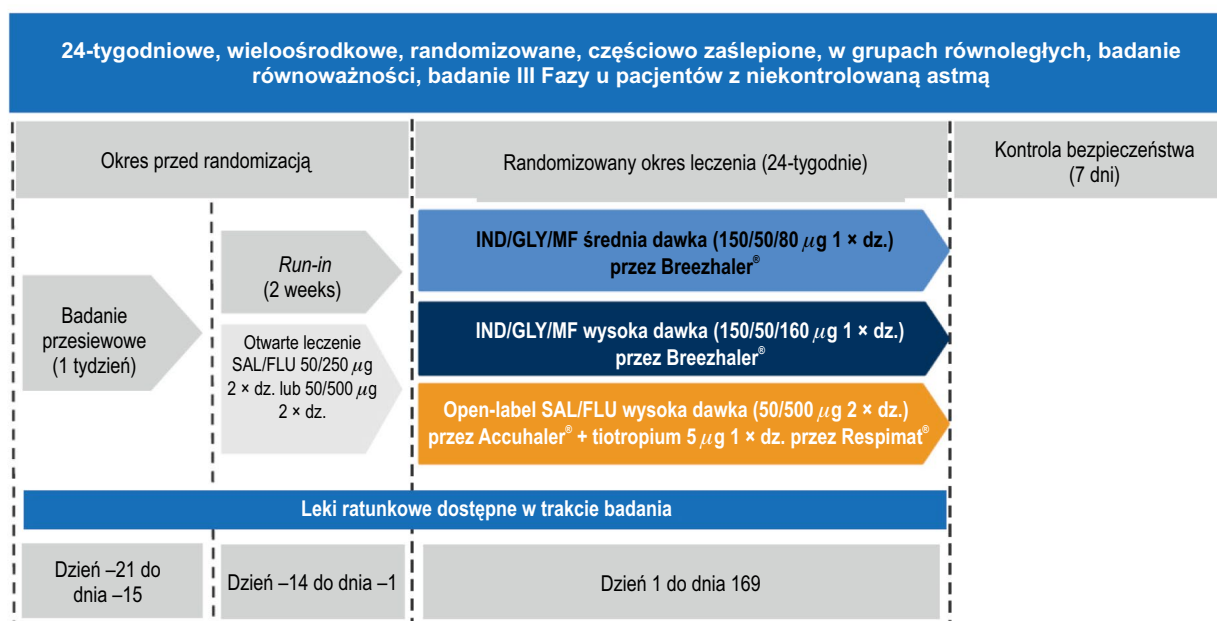
wymusiło dostosowanie jego dawki nominalnej dla zachowania równoważnej siły działania.

Bromek glikopryonium

Aktualne zalecenia GINA 2020 rekomendują w przypadku braku kontroli objawów choroby przy stosowaniu podstawowego leczenia w stopniu 4. i 5. dodanie cholinolityka — tiotropium — jako drugiego leku bronchodylatoryjnego do odpowiednio średnich lub wysokich dawek wGKS/długo działających beta-2-agonistów (LABA, long-acting beta-2-agonists) (ryc. 2) [2]. Preparat trójskładnikowy IND/GLY/MF zawiera glikopryonium — również cholinolityk (LAMA, long-acting muscarinic antagonists), który nie jest wymieniony w najnowszych zaleceniach GINA 2020, ponieważ dokument ten został opublikowany przed rejestracją leku.



Rycina 3. Schemat badania IRIDIUM: IND/GLY/MF vs IND/MF vs SAL/FLU [12]. ICS (*inhaled corticosteroid*) — wziewny glikokortykosteroid; IND — indakaterol; GLY — glikopryronium; MF — mometazon, LABA (*long-acting beta-2-agonist*) — długo działający beta-2-agonista; SAL/FLU — salmeterol/flutikazon



Rycina 4. Schemat badania ARGON: IND/GLY/MF vs SAL/FLU+TIO [13]. ICS (*inhaled corticosteroid*) — wziewny glikokortykosteroid; IND — indakaterol; GLY — glikopryronium; MF — mometazon; SAL/FLU — salmeterol/flutikazon

Glikopryronium jest lekiem z grupy LAMA — bardzo dobrze znanym w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP). W badaniach klinicznych GLOW1 i GLOW2 prowadzonych w tej grupie pacjentów terapia glikopryronium

powodowała poprawę parametrów spirometrycznych porównywalną z tiotropium, a jednocześnie rozszerzenie oskrzeli występowało istotnie szybciej w grupie pacjentów leczonych glikopryronium [10].

Podobnie wytyczne Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc (ERS, *European Respiratory Society*) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ATS, *American Thoracic Society*) z 2019 roku wskazują na miejsce i znaczenie dodania leku cholinolitycznego w terapii astmy. Również w tych rekomendacjach jedynym wymienionym lekiem z grupy LAMA z zarejestrowanym wskazaniem do leczenia astmy w momencie ich publikacji jest tiotropium. Warto podkreślić, że siła zalecenia polegającego na dodaniu LAMA do terapii astmy ciężkiej w 4.–5. stopniu według GINA w przypadku braku pełnej kontroli objawów choroby jest określana jako „mocna” i jest to najsilniejsza rekomendacja w całym opracowaniu. Dodanie leku cholinolitycznego w 5. stopniu terapii powinno być zatem rozważane jako pierwszy krok w terapii astmy ciężkiej. Jest to terapia bezpieczniejsza niż stosowanie doustnych GKS i tańsza od leków biologicznych [11]. Należy jednocześnie pamiętać, że cholinolityk nie może być traktowany jako alternatywa dla terapii biologicznej u tych chorych na astmę, którzy spełniają kryteria do włączenia takiego leczenia.

Poniżej przedstawiono sytuacje kliniczne, w których pacjenci potencjalnie mogą odnieść korzyść z terapii dodanej w postaci LAMA (tiotropium lub glikopirynium):

- astma, współistnienie astmy i POChP;
- brak kontroli astmy — pacjenci z objawami choroby pomimo intensywnego leczenia farmakologicznego wysokimi dawkami wGKS i LABA;
- częste zaostrzenia choroby, częste infekcje układu oddechowego;
- postępujące zmniejszanie się wydolności układu oddechowego.

W Polsce ze względu na brak refundacji tiotropium w leczeniu astmy ta opcja terapeutyczna jest stosowana stosunkowo rzadko. Potencjał zastosowania podwójnej bronchodylatacji w grupie pacjentów, którzy mogą odnieść z takiego leczenia korzyść zarówno ze względu na lepszą kontrolę objawów choroby, jak również w aspekcie zapobiegania zaostrzeniom, jest w naszym kraju niewykorzystany. Zarejestrowanie preparatu, będącego połączeniem IND/GLY/MF, pozwala prowadzić leczenie LABA/LAMA/wGKS z jednego inhalatora, podając lek w jednej inhalacji raz na dobę. Może to wpłynąć na poprawę stosowania się do zaleceń GINA oraz ATS/ERS w zakresie wykorzystania LAMA w terapii astmy ciężkiej i poprawić skuteczność leczenia tej grupy pacjentów.

Połączenie indakaterol/glikopirynium/mometazon

Połączenie IND/GLY/MF to pierwsza terapia trójskładnikowa LABA/LAMA/wGKS w leczeniu astmy, która jest podawana w postaci pojedynczego wzięcia 1 raz na dobę z dobrze pacjentem znanego inhalatora Breezhaler®, zawierająca zredukowaną dawkę nominalną mometazonu.

Badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo połączenia indakaterol/glikopirynium/mometazon to IRIDIUM oraz ARGON, będące częścią szerszego programu badawczego PLATINUM — wspólnego dla produktów leczniczych dwuskładnikowych IND/MF i trójskładnikowych IND/GLY/MF.

W 52-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu IRIDIUM (ryc. 3) oceniano wpływ połączenia IND/GLY/MF na zmianę podstawowych parametrów spirometrycznych oraz liczbę zaostrzeń choroby u pacjentów z astmą w porównaniu z połączeniem IND/MF w wysokiej dawce (mometazon 320 µg) oraz połączeniem salmeterol/flutikazon (SAL/FLU) w wysokiej dawce (flutikazon 1000 µg).

Wykazano, że terapia trójskładnikowa IND/GLY/MF znacząco poprawiła mierzoną rano przed inhalacją leków wziewnych wartość natężonej objętości pierwszosekundowej (FEV₁, *forced expiratory volume in 1 second*) w porównaniu z terapią dwuskładnikową IND/MF w wysokiej dawce (w tygodniu 26. — 65 ml i w tygodniu 52. — 86 ml) oraz w porównaniu z połączeniem SAL/FLU w wysokiej dawce (w tygodniu 26. — 119 ml i w tygodniu 52. — 145 ml).

Podobnie terapia trójskładnikowa IND/GLY/MF wykazała wysoką i klinicznie istotną zmianę wyniku kwestionariusza ACQ-7 pod względem wartości wyjściowej w porównaniu z terapią dwuskładnikową IND/MF i SAL/FLU w wysokich dawkach (w 26. tygodniu). Zastosowanie terapii trójskładnikowej IND/GLY/MF spowodowało istotnie zmniejszenie (o 36–42%) rocznej liczby zaostrzeń umiarkowanych/ciężkich i ciężkich w porównaniu z terapią wysokimi dawkami SAL/FLU w 52. tygodniu obserwacji. Zmniejszenie rocznej liczby zaostrzeń astmy po zastosowaniu terapii trójskładnikowej IND/GLY/MF w porównaniu z efektami leczenia terapią dwuskładnikową IND/MF w wysokiej dawce wynosiło od 15% do 22% [12].

W ten sposób wykazano większą skuteczność terapii trójskładnikowej (LABA/LAMA/wGKS) w poprawie wskaźników spirometrycznych i redukcji liczby zaostrzeń u chorych na astmę

w porównaniu z różnymi postaciami terapii dwuskładnikowych zawierających wGKS, ale pozbawionych LAMA.

Drugim kluczowym badaniem klinicznym dla terapii trójskładnikowej IND/GLY/MF było badanie ARGON — 52-tygodniowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (ryc. 4). Oceniano w nim wpływ terapii trójskładnikowej w postaci połączenia IND/GLY/MF w porównaniu z terapią trójlekową z wykorzystaniem SAL/FLU w wysokiej dawce w jednym inhalatorze i tiotropium (TIO) w drugim inhalatorze na jakość życia, parametry spirometryczne, poziom kontroli astmy oraz częstość jej zaostrzeń.

Wykazano, że terapia z wykorzystaniem zarówno połączenia IND/GLY/MF, jak i z wysoką dawką SAL/FLU + TIO w porównywalny sposób wpływa na poprawę jakości życia chorych na astmę (wynik AQLQ po 24 tygodniach leczenia). Natomiast w grupie pacjentów leczonych terapią trójskładnikową IND/GLY/MF uzyskano znaczną poprawę wskaźników wentylacyjnych płuc (poprawa FEV₁ o 96 ml w 24. tygodniu) oraz zmniejszenie liczby umiarkowanych zaostrzeń o 43% w porównaniu z terapią wysoką dawką SAL/FLU + TIO przy podobnym profilu bezpieczeństwa obu terapii [13].

Wyniki przytoczonych badań klinicznych jednoznacznie potwierdzają zasadność stosowania wziewnej terapii trójskładnikowej, w tym przypadku połączenia IND/GLY/MF podawanego z jednego systemu inhalacyjnego, u pacjentów, którzy nie uzyskują kontroli objawów astmy przy zastosowaniu tylko wysokich dawek wGKS w połączeniu z LABA.

Powyższe obserwacje dają podstawę do modyfikacji dotychczasowej strategii leczenia chorych na astmę. Mianowicie intensyfikacja terapii ze stopnia 4. na 5. według GINA może polegać nie tylko na zwiększeniu dawki glikokortykosteroidu wziewnego do wysokiej, ale także na jednoczesnym włączeniu LAMA — szczególnie u pacjentów, którzy mogą odnieść dodatkowe korzyści z zastosowania podwójnej bronchodylatacji. Prawdopodobnie wartym rozważenia może być także dodanie drugiego leku bronchodylatacyjnego (LAMA) chorym leczonym jak w 4. stopniu według GINA, których jednocześnie — pomimo takiej terapii — cechuje istotne obniżenie wskaźników spirometrycznych (FEV₁).

Konflikt interesów

PŚ otrzymał honoraria za wykłady od: AstraZeneca, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer

Ingelheim, Chiesi, Novartis oraz za konsultacje dla: AstraZeneca, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Roche, Sanofi.

AA otrzymał honoraria za wykłady od: Adamed, AstraZeneca, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer Ingelheim, Celon Pharma, Chiesi, LEK-AM, Novartis oraz za konsultacje dla: AstraZeneca, Berlin-Chemie/Menarini, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Teva.

AB otrzymał honoraria za wykłady od: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Polpharma, Pfizer, Roche, Takeda oraz za konsultacje dla: Adamed, AstraZeneca, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, MSD, Novartis i Teva.

KJ-R otrzymała honoraria za wykłady oraz konsultacje od: Abbvie Polska Sp.z o.o., CSL Behring, Allergopharma&CoKG, Baxter Polska, Baxalta International, Takeda, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Teva, Roche Pharma Holding, Lekam, Sanofi-Pasteur, Novartis, 90-Consulting, G-Pharma Consulting, Unique Work, Pharma Solution Group, Fundacja Pro-Medicina, Fundacji Watch Health Care, Uczelnia Łazarskiego, HTA-Consulting, Silvermedia.

MK otrzymał honoraria za wykłady oraz konsultacje od: Novartis, Sanofi, Berlin-Chemie/Menarini.

PK otrzymał honoraria za wykłady od: AstraZeneca, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Novartis oraz za konsultacje od: AstraZeneca, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Novartis.

MK otrzymał honoraria za wykłady od: Adamed, Allergopharma Nexter, Alvogen, AstraZeneca, Berlin-Chemie/Menarini, Celon Pharma, Chiesi, EMMA, GlaxoSmithKline, LEK-AM, Novartis oraz za konsultacje dla: AstraZeneca, Berlin-Chemie/Menarini, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi, Teva.

Piśmiennictwo:

1. Narodowy Fundusz Zdrowia, Akademia NFZ. Zdrowe Dane, Raporty. Dostępne online: <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course>. [Dostęp: 20.10.2020].
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020. Dostępne na stronie: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. [Dostęp: 20.10.2020].
3. Atecura® Breezhaler®, Charakterystyka produktu leczniczego.
4. Enerzair® Breezhaler®, Charakterystyka produktu leczniczego.
5. Kupryś-Lipińska I., Kupczyk M., Łacwik P. i wsp. Algorytm opieki lekarskiej nad chorym na ciężką niekontrolowaną astmę oskrzelową w kontekście funkcjonowania w Polsce programów lekowych z terapią biologiczną. *Terapia* 2018; 9: 368.
6. Damiński P., Kuna P., Kupczyk M. Furoinian mometazonu w terapii przewlekłej astmy oskrzelowej. *Terapia* 2020; 4: 387.

7. Yang D., Wang J., Bunjhoo H. i wsp. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013; 31: 26–35.
8. Buhl R., Tanase A-M., Hosoe M. i wsp. A randomized, double-blind study to compare the efficacy and safety of two doses of mometasone furoate delivered via Breezhaler® or Twisthaler® in patients with asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2020.
9. Vaidya S., Khindri S., Robinson J. i wsp. Pharmacokinetics (PK) of single doses of mometasone furoate (MF) delivered via the Breezhaler® (BH) and Twisthaler® (TH) devices in healthy subjects. *Eur Respir J* 2012; 40: P382.
10. Buhl R., Banerji D. Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 729–741.
11. Holguin F., Cardet J.C., Fan Chung K. i wsp. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *Eur Respir J* 2020; 55: 1900588.
12. Kerstjens H.A.M., Maspero J., Chapman K.R. i wsp. Once-daily, single-inhaler mometasone–indacaterol–glycopyrronium versus mometasone–indacaterol or twice-daily fluticasone–salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2020.
13. Gessner C., Kornmann O., Mapero J. i wsp. Fixed-dose combination of indacaterol-glycopyrronium-mometasone furoate once-daily *versus* salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respiratory Medicine* 2020; 170: 106021.