

Seebri Breezhaler (glikopironis) – itin greitos veikimo pradžios, didžiausio selektyvumo M₃ receptoriams, ilgai veikiantis inhaliuojamasis anticholinerginis vaistas LOPL gydyti

Kristina Biekšienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: glikopironis, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, tiotropis, anticholinerginis.

Santrauka. Glikopironio bromidas (glikopironis) – itin greitos veikimo pradžios, didžiausio selektyvumo M₃ receptoriams, ilgai veikiantis inhaliuojamasis anticholinerginis bronchus plečiantis vaistas LOPL gydyti. Tai vieną kartą per parą vartojamas miltelių pavidalo vaistas, patvirtintas LOPL gydyti. Glikopironiui būdinga itin greita veikimo pradžia – jo bronchus plečiantis poveikis pasireiškia per 5 minutes po pirmosios dozės. Bronchus plečiantis glikopironio bromido poveikis trunka 24 valandas ir nemažėja vaistą nuolat vartojant ilgą laiką. Glikopironis yra toks pat efektyvus, saugus ir gerai toleruojamas kaip ir kitas žinomas ilgai veikiantis anticholinerginis vaistas – tiotropio bromidas. Glikopironio bromidas taip pat reikšmingai sumažina vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnumą bei pagalbinių trumpai veikiančių bronchus plečiančių vaistų kiekį. Taigi, vieną kartą per parą vartojamas glikopironis (*Seebri Breezhaler*) yra naujas pasirinkimas gydant LOPL sergančius pacientus.

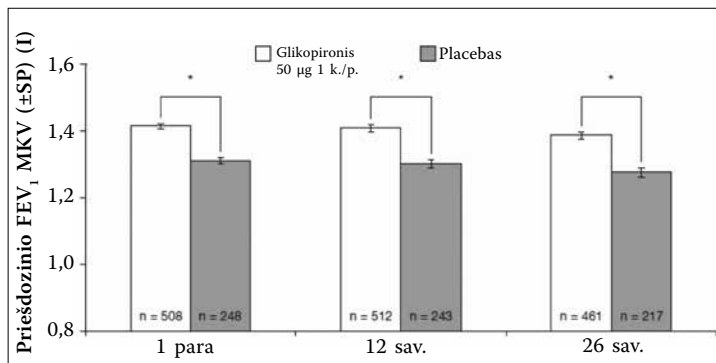
Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių pasaulyje. Pasaulyje – tai ketvirtoji pagal dažnumą mirties priežastis. Numatoma, kad artimiausiu metu LOPL toliau plis ir mirtingumas nuo šios ligos didės. Europoje LOPL paplitimas yra 4–6 proc. [1]. Lietuvoje, turimų epidemiologinių tyrimų duomenimis, serga apie 3 proc. suaugusių gyventojų. Nuo LOPL Europoje kasmet miršta iki 300 tūkst. žmonių, Lietuvoje – apie vieną tūkstantį [2].

Pagrindiniai LOPL gydyti vartojami vaistai yra inhaliuojamieji bronchus plečiantys vaistai [3]. Ilgai veikiančių muskarininių receptorių antagonistai yra pirmos eilės bronchus plečiantys vaistai LOPL gydyti. Svarbiausiomis idealaus ilgai veikiančio anticholinerginio vaisto savybėmis laikomos šios: stiprus selektyvumas trečio tipo muskarininiams receptoriams (M₃), ilgas veikimo laikas (geriausia 24 val.), greita veikimo pradžia, gebėjimas sukelti kliniškai reikšmingą bronchus plečiantį poveikį bei saugumas [3, 4, 5].

Prof. dr. Raimundas Sakalauskas
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

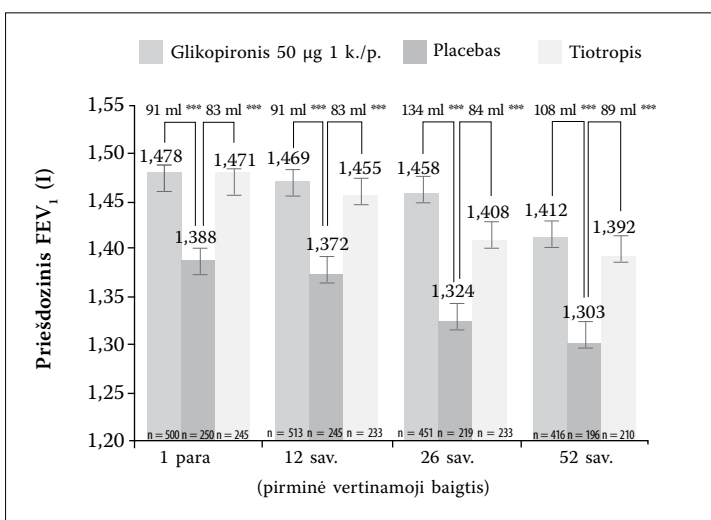


Šiandieninis medikamentinis gydymas nesustabdo LOPL progresavimo, bet jis iš esmės pagerina paciento būklę, sumažina ligos paūmėjimų tikimybę, pagerina gyvenimo kokybę. Tai labai svarbu bet kuriam pacientui. Galime pasidžiaugti, jog mus pasiekia vis geresni ir veiksmingesni vaistai. Rinkoje pasirodė nauji ilgai veikiančios bronchus plečiantys vaistai (ypač svarbu pabrėžti, kad jie veikia 24 valandas) ir vaistų deriniai labai padidina gydymo veiksmingumą, supaprastina gydymą ir suteikia gydytojui optimalų pasirinkimą. Pirmos eilės vaistu galėtų būti pasirenkamas *Seebri Breezhaler*, nes jis pradeda veikti labai greitai (per 5 minutes po dozės įkvėpimo) ir veiksmingai gerina gyvenimo kokybę.



1 pav. Priešdozinis FEV₁ pirmą parą, 12-ą ir 26-ą savaitę

Duomenys yra MKV ± standartinė paklaida. *p < 0,001, palyginti su placebo poveikiu. Skirtumas tarp gydymo grupių pirmą parą – 105 ± 10,9 ml, 12 savaitę – 108 ± 14,8 ml ir 26 savaitę – 113 ± 16,5 ml. FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; MKV – mažiausių kvadratų vidurkis, SP – standartinė paklaida.



2 pav. Priešdozinis FEV₁ pirmą parą, 12-ą, 26-ą ir 52-ą savaitę

Duomenys yra MKV ± standartinė paklaida. ***p < 0,001, palyginti su placebo poveikiu. † p < 0,007, palyginti su atvira tiotropio grupe. FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; MKV – mažiausių kvadratų vidurkis, SP – standartinė paklaida.

Tiotropis iki šiol buvo vienintelis pasaulyje plačiai vartojamas ilgai veikiantis anticholinerginis vaistas LOPL gydyti. Jis pagerina kvėpavimo funkciją, fizinio krūvio toleravimą, sveikatos būklę, sumažina dusulį, paūmėjimų skaičių bei mirtingumą lyginant su placebo, tačiau pasižymi lėta veikimo pradžia bei sukelia anticholinerginių šalutinių reiškinių: burnos sausmę, šlapinimosi sutikimus, vidurių užkietėjimą [6].

Klinikinėje praktikoje pradėtas vartoti kompensuojamas itin greitai veikti pradedantis, didžiausio selektyvumo M₃ receptoriams, ilgai veikiantis inhaliuojamasis anticholinerginis bronchus plečiantis vaistas LOPL gydyti – glikopironio bromidas (glikopironis). Tai vieną kartą per parą vartojamas miltelių pavidalo vaistas, patvirtintas LOPL gydyti. Glikopironio bromido veikimas yra unikalus lyginant su kitais anticholinerginiais vaistais LOPL gydyti. Vaistui būdinga itin greita veikimo pradžia, kuri yra greitesnė nei trumpo veikimo anticholinerginio preparato ipratropio bei ilgai veikiančio anticholinerginio preparato tiotropio. Glikopironio bronchus plečiantis poveikis pasireiškia per 5 min.

po pirmosios dozės, o ipratropio per 15 min., tiotropio – per 30 min. po inhaliacijos. Bronchus plečiantis glikopironio poveikis trunka 24 valandas, t. y. kiek ir tiotropio. Kaip ir kiti inhaliuojamieji ilgai veikiantys anticholinerginiai bronchus plečiantys vaistai, glikopironis blokuoja M₁ ir M₃ muskarininius receptorių kvėpavimo takuose [7, 8, 9, 10].

Toliau apžvelgiami svarbiausi klinikiniai tyrimai, kuriuose buvo įrodytas glikopironio bromido (*Seebri Breezhaler*) efektyvumas, saugumas gydant LOPL sergančius pacientus.

GLOW1 (angl. *glycopyrronium bromide in COPD airways clinical study*) klinikiniam tyrimo, kurį atliko D'Urzo su bendradarbiais, buvo tiriama glikopironio bromido efektyvumas, saugumas bei toleravimas gydant vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL sergančius pacientus [9]. Pacientai (n = 822) atsitiktinės dvigubai aklos atrankos būdu suskirstyti vartoti glikopironio bromido 50 µg kartą per parą (n = 552) arba placebo (n = 270) 26 savaites. Pagrindinė vertinamoji baigtis – forsuotas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) 12-tą gydymo savaitę. GLOW1 tyrimo rezultatai atskleidė, kad, gydant glikopironio bromidu, 12 savaitę FEV₁ buvo reikšmingai didesnis nei placebo grupėje (1 pav.). Reikšmingas FEV₁ padidėjimas pastebėtas jau pirmosios dienos pabaigoje ir išliko padidėjęs visas 26 gydymo savaites. FEV₁ padidėjo jau per pirmąsias 5 min., didėjo 24 val. nuo pirmos gydymo dienos ir išliko padidėjęs 12 ir 26 gydymo savaitę. Gydant glikopironiu, reikšmingai sumažėjo dusulys, paūmėjimų rizika (31 proc), pagalbinių vaistų vartojimas (0,46 įpurškimo per dieną) bei pagerėjo gyvenimo kokybė, lyginant su placebo grupe. Glikopironis buvo gerai toleruojamas bei saugus. Šalutinių reiškinių daugiau pasitaikė placebo grupėje nei glikopironio.

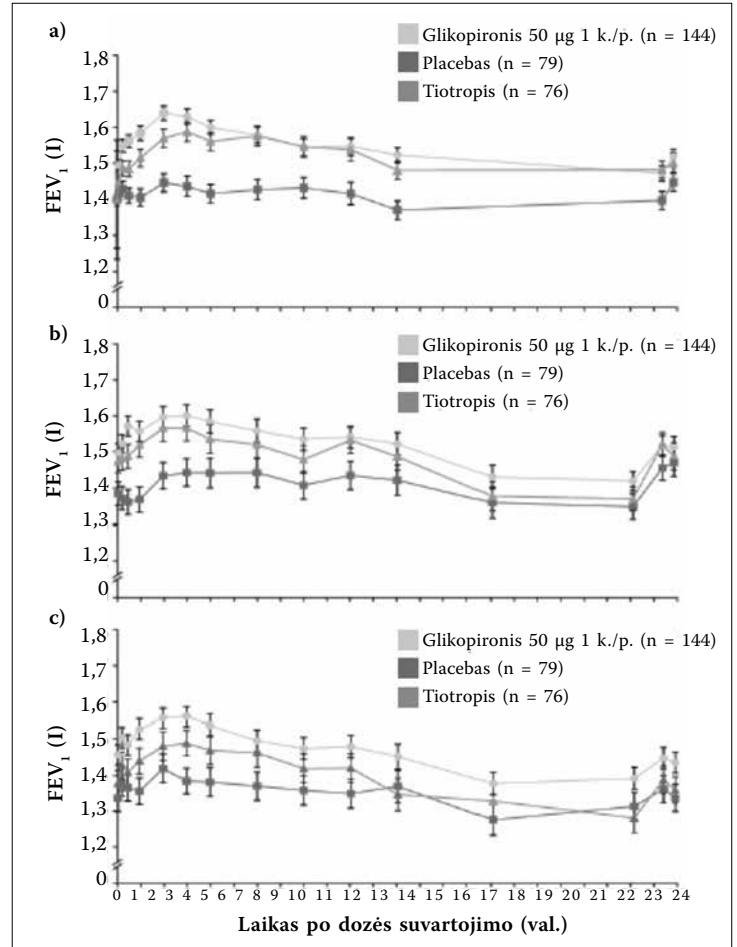
Kerwin ir kt. paskelbė kito reikšmingo klinikinio tyrimo GLOW2 rezultatus [11]. Šiame tyrimo buvo vertinamas glikopironio bromido efektyvumas ir saugumas 52 savaites gydant vidutinio sunkumo ir sunkią LOPL. Tai klinikinis daugiacentris atsitiktinių imčių dvigubai aklas tiotropiu (atvira grupė) ir placebo kontroliuojamas tyrimas. Šiame tyrimo dalyvavo 1066 pacientai, kurie buvo atsitiktiniu būdu sugrupuoti santykiu 2:1:1 į glikopironio, placebo ir tiotropio grupes. Tyrimą baigė 76 proc. pacientų. Pagrindinė vertinamoji GLOW2 tyrimo baigtis buvo FEV₁ dydis po 12 gydymo savaičių. Šio klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad 12-tą gydymo savaitę tiek glikopironis (97 ml), tiek tiotropis (83 ml) reikšmingai padidino FEV₁, lyginant su placebo grupe (2 pav.). Padidėjęs priešdozinis FEV₁ glikopironio grupėje buvo nustatytas jau pirmos gydymo paros pabaigoje, išliko padidėjęs 26-tą ir 52-tą gydymo savaitę, lyginant su placebo, ir buvo panašus į gydymo tiotropiu grupėje (2 pav.). Glikopironis pasižymėjo greitu bronchus plečiančiu poveikiu jau pirmą gydymo dieną reikšmingai daugiau padidinęs FEV₁ visuose laiko taškuose nuo 5 min. iki 4 valandos, lyginant su tiotropio ar placebo grupėmis (3 pav.). Tyrimo serijinės spirometrijos rezultatai parodė, kad bronchus plečiantis glikopironio poveikis tęsiasi 24 val. jau nuo pirmos

gydymo dienos ir išlieka 12-tą bei ir 52-ą gydymo savaitę (3 pav.). Glikopironis taip pat reikšmingai kaip ir tiotropis sumažino dusulį, vidutinių ir sunkių paūmėjimų skaičių (4 pav.), pagalbinių vaistų vartojimą (0,37 inhaliacijomis per dieną (atitinkamai $p = 0,039$) ir $0,63$ ($p = 0,003$)) ir pagerino su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, lyginant su placebo. Vertinant saugumą, svarbu, kad nepageidaujamų reiškinų dažnumas buvo vienodas visose tyrimo grupėse: glikopironio bromido (76,6 proc.), tiotropio (74,2 proc.) ir placebo (76,5 proc.). Taigi, apibendrinus GLOW2 tyrimo rezultatus, galima teigti, kad vieną kartą per parą vartojamas glikopironis (50 μg) pasižymi itin greita veikimo pradžia, išlieka efektyvus 24 val, yra saugus ir gerai toleruojamas vaistas. Glikopironis toks pat efektyvus kaip tiotropis, todėl gali būti naujai pasirenkamas ilgai veikiantis anticholinerginis vaistas LOPL gydyti. Įvertinus GLOW2 tyrimo rezultatus, glikopironio bromidas buvo registruotas LOPL gydyti.

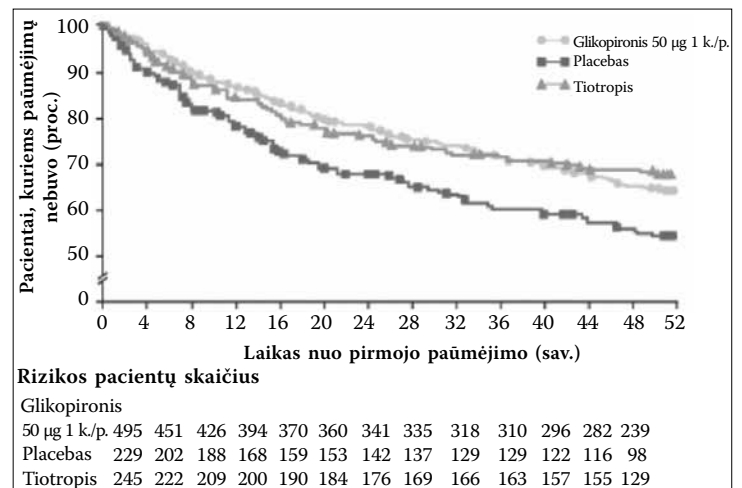
GLOW3 klinikinis tyrimas vertino glikopironio poveikį fizinio krūvio toleravimui, gydant vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergančius pacientus tris savaites [12]. Tai klinikinis placebo kontroliuojamas kryžminis tyrimas, kuriame dalyvavo 108 pacientai. Pagrindinė vertinamoji baigtis – ištvermės laikas submaksimalaus fizinio krūvio metu. Pirmą ir 21-ą šio tyrimo dieną buvo vertinamas ištvermės laikas, įkvėpimo talpa (IC) fizinio krūvio metu, spiograma, plaučių tūriai atliekant kūno pletizmografiją, kojų diskomfortas bei dusulys. Tyrimo duomenimis, glikopironis jau pirmą dieną pagerino fizinio krūvio toleravimą lyginant su placebo: ištvermės laikas pailgėjo 43,1 sek. (10 proc.), o tyrimo pabaigoje (21 dieną) jis buvo ilgesnis net 88,9 sek. (21 proc.) (5 pav.). Po trijų gydymo glikopironiu savaičių buvo sumažėjusi plaučių hiperinflacija (FRC, RV, sGAW, ir TLC), lyginant su placebo ($p < 0,05$). Kojų diskomfortas ir dusulys 21-tą gydymo dieną buvo mažesni gydant glikopironiu nei placebo grupėje. Gydymo grupėje reikėjo daug mažiau pagalbinių vaistų nei placebo. Šalutinių reiškinų dažnumas glikopironio ir placebo grupėse nesiskyrė.

GLOW5 klinikinį tyrimą paskelbė Chapman su bendradarbiais. Šiame tyrime pirmą kartą buvo įvertintas glikopironio bromido efektyvumas ir saugumas lyginant su akla skiriamu tiotropiu gydant vidutinio sunkumo ir sunkią LOPL 12 savaičių [13]. Pagrindinė vertinamoji baigtis – FEV₁ po 12 gydymo savaičių. GLOW5 tyrimas patvirtino rezultatus, gautus GLOW2 tyrime, ir dar kartą įrodė, kad glikopironio bromidas, kaip ir tiotropis, yra efektyvus, saugus, gerai toleruojamas vaistas LOPL gydyti. Šis tyrimas atskleidė, kad, įvertinus kasdinių simptomų dienyną, bendras LOPL simptomų dažnumas glikopironio grupėje buvo reikšmingai mažesnis nei tiotropio ($p = 0,035$).

Ankstesnės studijos, atliktos nefiziologinėmis sąlygomis, rodė, kad ilgai veikiančių antimuskarininių vaistų 24 val. poveikį lemia ilgas receptorių rezidencijos (vaisto ir receptoriaus susijungimo) laikas. Sykes su bendradarbiais atliko tyrimą, kuriame vertino receptorių kinetikos

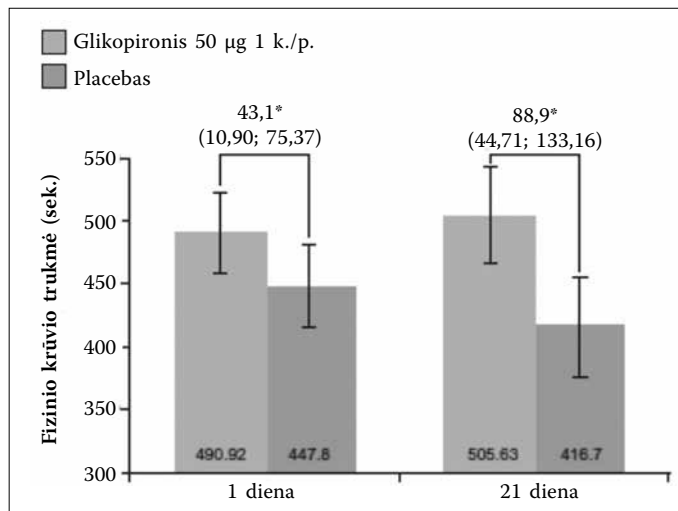


3 pav. Serijinė spirometrija a) pirmą parą, b) 26-ą sav., c) 52-ą sav.

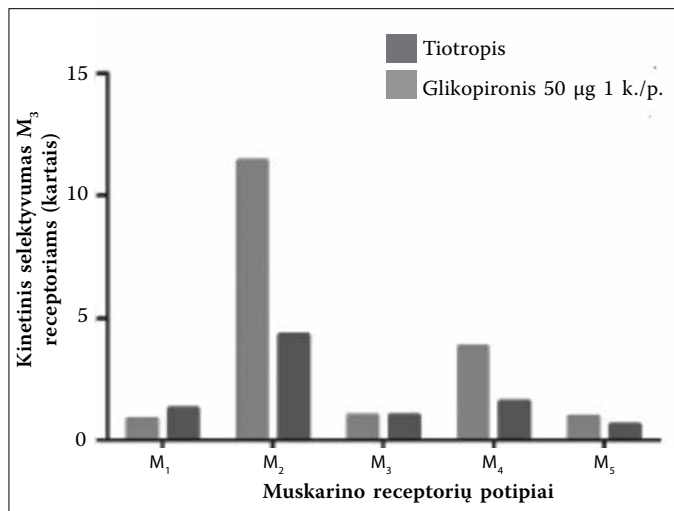


4 pav. Kaplan-Mejerio kreivė, vaizduojanti laiką iki pirmo vidutinio sunkumo ar sunkaus lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimo

įtaką glikopironio ir tiotropio veikimo pradžia ir trukmei bei terapiniam indeksui fiziologinėmis sąlygomis [14]. Šiuo tyrimu nustatyta, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėtų preparatų glikopironio ir tiotropio receptorių disociacijos (atsipalaidavimo) pusperiodis yra daug trumpesnis (atitinkamai 11,4 ir 46,2 min.) nei nefiziologinėmis sąlygomis (atitinkamai 173 ir 462 min.) [15]. Glikopironio



5 pav. Fizinio krūvio toleravimo trukmė ryte pirmą ir 21 dieną. Pacientai buvo tiriami per valandą po dozės pavartojimo. Duomenys yra MKV (95 proc. PI) *p < 0,001. MKV – mažiausių kvadratų vidurkis; PI – pasikliautinis intervalas.



6 pav. Glikopironio ir tiotropio santykinis kinetinis selektyvumas M₁–5 receptoriams

veikimo pradžia buvo 3–4,8 karto greitesnė nei tiotropio. Šie rezultatai privertė suabejoti, kad ilgai veikiančių anticholinerginių vaistų 24 val. klinikinio poveikio trukmė priklauso tik nuo receptorių rezidencijos laiko. Jau ankstesnių tyrimų rezultatai rodė, kad glikopironio veikimo trukmė yra 24 val., nepaisant, kad jo susijungimo laikas yra trumpesnis nei tiotropio [7, 10, 16]. Tolesni šio tyrimo rezultatai atskleidė, kad glikopironis yra selektyvesnis (10,7 karto) M₃ receptoriams nei M₂, o atsipalaidavimo laikas nuo M₂ receptorių yra trumpesnis (1,07 min.) nei nuo M₃ (11,4 min.) (6 pav.). Tuo tarpu tiotropio selektyvumas M₃ receptoriams yra tik 4,3 karto didesnis nei M₂. Glikopironis pasižymėjo ir trumpesniu susijungimo su M₄ ir M₅ receptoriais laiku nei tiotropis. Dėl šių skirtumų glikopironis gali turėti geresnę terapinį indeksą nei tiotropis.

Apibendrinus galima teigti, kad vaistinis preparatas glikopironio bromidas (*Seebri Breezhaler*) yra šiek tiek (statistiškai nereikšmingai) efektyvesnis už tiotropio bromidą vertinant FEV₁ po 12 gydymo savaitių. Glikopironis pasižymi itin greita veikimo pradžia, t. y. bronchus plečiantis poveikis pasireiškia per 5 min. po pirmosios dozės inhaliacijos ir trunka 24 valandas. Tai turi teigiamą poveikį nuo rytinių simptomų ir sumažėjusio aktyvumo kenčiantiems LOPL sergantiems pacientams. Glikopironio bronchus plečiantis poveikis nesilpnėja vaistą vartojant ilgą laiką (6–12 mėn.). Glikopironis kaip ir tiotropis reikšmingai sumažina vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų skaičių bei pagalbinių trumpai veikiančių vaistų kiekį. Glikopironio bromidas yra gerai toleruojamas. Nepageidaujamų reiškinių dažnumas gydant glikopironio bromidu nesiskyrė nuo tiotropio ir placebo. Taigi vieną kartą per parą vartojamas ilgai veikiantis anticholinerginis vaistas glikopironis (*Seebri Breezhaler*) yra nauja pasirinkimo galimybė gydant pacientus, sergančius LOPL.

SEEBRI BREEZHALER (GLYCOPYRRONIUM) – RAPID ONSET OF ACTION, HIGHLY SELECTIVE TO M₃ RECEPTORS, LONG ACTING INHALED ANTICHOLINERGIC FOR THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

KRISTINA BIEKŠIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Keywords: glycopyrronium, chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium, anticholinergic.

Summary. Glikopironium bromide (glycopyrronium) - rapid onset of action, highly selective to M₃ receptors, long acting inhaled anticholinergic bronchodilator for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. It is dry-powder, once-daily used medication, approved for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Glycopyrronium has rapid onset of action – its bronchodilation effect starts within 5 minutes after the first dose inhalation. Bronchodilation effect of glycopyrronium sustains 24-hours and does not diminish using this medication continually for a long time. Glycopyrronium is effective, safe and well tolerated as the only known long-acting anticholinergic, tiotropium bromide. Glycopyrronium significantly reduced moderate and severe COPD exacerbation rate and the use of short acting rescue medication. Once daily used glycopyrronium (*Seebri Breezhaler*) could be a new choice for the treatment of patients with COPD.

LITERATŪRA

1. Viegis G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001; 68:4-19.
2. Malakauskas K, Sakalauskas R, Dudzevičius V, Sitkauskienė B, Milašauskienė Ž. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos ir astmos paplitimas penkiuose Lietuvos rajonuose. (Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in five rural regions of Lithuania.) *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas* 2002; 6:235-9.
3. GOLD: Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. 2010 [http://www.goldcopd.com/].
4. Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD* 2005; 111-124.
5. Vogelmeier C, Banerji D. NVA237, a long-acting muscarinic antagonist, as an emerging therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 5: 2011;163-173.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 16) redakcijoje.