

Seebri Breezhaler (glikopironis) – didelio afiniteto inhaliuojamasis anticholinerginis vaistas LOPL gydyti

Kristina Biekšienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

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

Santrauka. Klinikinėje praktikoje pradėtas vartoti naujas didelio afiniteto inhaliuojamasis ilgai veikiantis anticholinerginis bronchus plečiantis vaistas glikopironio bromidas (glikopironis). Tai miltelinis vieną kartą per parą vartojamas vaistas, patvirtintas LOPL gydyti. Glikopironiui būdinga greita veikimo pradžia – jo bronchus plečiantis poveikis pasireiškia per 5 minutes po pirmosios dozės inhaliacijos. Bronchus plečiantis glikopironio bromido poveikis trunka 24 valandas ir nesilpnėja vaistą nuolat vartojant ilgą laiką. Glikopironis yra toks pat efektyvus, saugus ir gerai toleruojamas kaip ir kitas vienintelis iki šiol turėtas ilgo veikimo anticholinerginis vaistas tiotropio bromidas. Glikopironio bromidas irgi reikšmingai sumažina vidutinio sunkumo bei sunkių LOPL paūmėjimų skaičių ir pagalbinių trumpo veikimo vaistų vartojimą. Taigi vieną kartą per parą vartojamas glikopironis (*Seebri Breezhaler*) gali būti alternatyva šiuo metu kompensuojamam ilgo veikimo anticholinerginiam vaistui tiotropiui LOPL sergantiems pacientams gydyti.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių pasaulyje – ji ketvirta pagal dažnumą mirties priežastis. Numatoma, kad artimiausiu metu LOPL toliau plis, o 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].

LOPL – tai patologinė būklė, kurios įmanoma išvengti, ji pasireiškia nevaisingai išnykstančia kvėpavimo takų obstrukcija ir yra gydytina. Kvėpavimo takų obstrukcija paprastai progresuoja, ji siejama su neįprastu plaučių atsaku uždegimu į įkvėpiamąsias kenksmingas daleles arba dujas, pirmiausia cigarečių rūkymą. Nors LOPL pažeidžia plaučius, ji sukelia ir reikšmingų sisteminių padarinių [3].

Pagrindiniai tikslai gydant LOPL yra sumažinti simptomus ir juos kontroliuoti, retinti paūmėjimų skaičių bei sunkumą, pagerinti sveikatos būklę bei padidinti fizinio krūvio toleravimą. LOPL gydymo pagrindas – inhaliuojamieji bronchus plečiantys vaistai [3]. Plačiai vartojami pirmos eilės bronchus plečiantys vaistai LOPL gydyti yra ilgo veikimo muskarininių receptorių antagonistai. Svarbiausiomis idealaus ilgai veikiančio anticholinerginio vais-

to 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].

Iki šiol vienintelis visame pasaulyje plačiai vartojamas ilgo veikimo anticholinerginis vaistas LOPL gydyti buvo tiotropis. Jis pagerina kvėpavimo funkciją, fizinio krūvio toleravimą, sveikatos būklę, sumažina dusulį, paūmėjimų skaičių bei mirtingumą, lyginant su placebo. Tačiau tiotropio veikimo pradžia yra lėta, jis sukelia šalutinius anticholinerginius reiškinius: burnos sausumą, šlapinimosi sutrikimus ir vidurių užkietėjimą [6].

Santykinai neseniai klinikinėje praktikoje pradėtas vartoti kitas, naujai sukurtas didelio afiniteto inhaliuojamasis ilgai veikiantis anticholinerginis bronchus plečiantis vaistas glikopironio bromidas (glikopironis). Tai miltelinis vieną kartą per parą vartojamas vaistas, patvirtintas LOPL gydyti. Glikopironio bromido veikimas yra unikalus, lyginant su kitais anticholinerginiais vaistais LOPL gydyti. Vaistui būdinga greita veikimo pradžia, kuri yra greitesnė nei trumpo veikimo anticholinerginio preparato ipratropio bei ilgo veikimo anticholinerginio preparato tiotropio. Glikopironio bronchus plečiantis poveikis pasireiškia

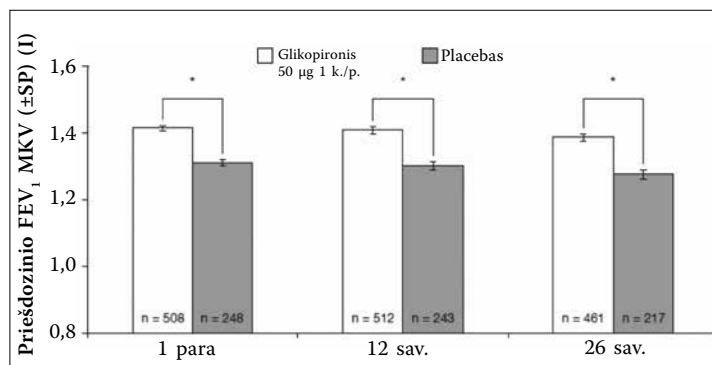
per 5 minutes po pirmosios dozės inhaliacijos, o ipratropio – per 15 min., tiotropio – per 30 min. po inhaliacijos. Bronchus plečiantis glikopironio poveikis trunka 24 val., t. y. tiek pat kaip tiotropio. Kaip ir kiti inhaliuojamieji ilgai veikiantys anticholinerginiai bronchus plečiantys vaistai, glikopironis blokuoja M1 ir M3 muskarininius receptorių kvėpavimo takuose. Blokuodamas šiuos receptorių, glikopironis slopina bronchų lygiųjų raumenų susitraukimą (atpalaiduoja lygiuosius raumenis) [7, 8, 9, 10].

GLIKOPIRONIO BROMIDO KLINIKINIŲ TYRIMŲ APŽVALGA

Glikopironio bromido (*Seebri Breezhaler*) efektyvumas, saugumas gydant LOPL buvo patvirtintas klinikiniais tyrimais, kurių pagrindiniai čia apžvelgiami.

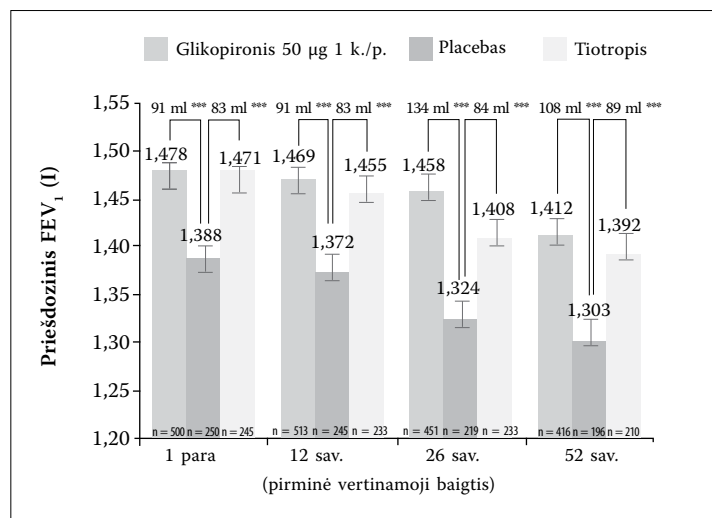
D’Urzo ir bendr. atliktame klinikiniame tyrime GLOW1 (angl. *glycopyrronium bromide in COPD airways clinical study*) buvo tiriamas glikopironio bromido efektyvumas, saugumas bei toleravimas gydant vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL sergančius pacientus, lyginant su placebo [9]. Atsitikinės atrankos būdu į grupes suskirstyti pacientai (n = 822) dvigubai aklu metodu buvo gydomi glikopironio bromidu 50 µg kartą per parą (n = 552) arba placebo (n = 270) 26 savaites. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – forsuotas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) 12-tą gydymo savaitę. GLOW1 tyrimo rezultatai parodė, kad, gydant glikopironio bromidu, 12 savaitę FEV₁ buvo reikšmingai didesnis nei placebo grupėje (1 pav.). FEV₁ padidėjimas buvo pastebėtas per pirmąsias 5 min. bei padidėjęs laikėsi 24 val. jau nuo pirmos gydymo dienos ir toks išliko visas 26 gydymo savaites. Gydant glikopironiu, reikšmingai sumažėjo dusulys, paūmėjimų rizika (31 proc.), pagalbinių vaistų vartojimas (0,46 įpurškimo per dieną) bei pagerėjo gyvenimo kokybė. Šalutinių reiškinių daugiau nustatyta placebo, o ne glikopironio grupėje.

Kitą, labai reikšmingą, klinikinį tyrimą GLOW2 paskelbė Kerwin su bendr. [11]. Jame buvo vertinamas glikopironio bromido efektyvumas ir saugumas gydant vidutinio sunkumo ir sunkią LOPL 52 savaites. Tai daugiacentris atsitiktinių imčių dvigubai aklas kontroliuojamasis tyrimas, kuriame glikopironio bromidas lygintas su tiotropiu (atvira grupė) ir placebo. Šiame klinikiniame tyrime dalyvavo 1066 pacientai, į gydymo grupes suskirstyti santykiu 2:1:1 (glikopironis, placebo, tiotropis). Tyrimą baigė 76 proc. pacientų. Pagrindinė GLOW2 tyrimo vertinamoji baigtis buvo FEV₁ dydis po 12 gydymo savaitių. Šio klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad 12-tą gydymo savaitę tiek glikopironis (97 ml), tiek tiotropis (83 ml) statistiškai reikšmingai padidino FEV₁ lyginant su placebo grupe (2 pav.). Padidėjęs FEV₁ glikopironio grupėje buvo nustatytas jau pirmos gydymo paros pabaigoje ir išliko padidėjęs 26-tą bei 52-tą gydymo savaitę, lyginant su placebo, ir buvo panašus į FEV₁ padidėjimą tiotropio grupėje (2 pav.). Labai svarbu tai, kad suvartojus pirmą dozę pirmą gydymo dieną po 5 min. ir iki keturių valandų glikopironio bronchus plečiantis poveikis buvo reikšmingai didesnis nei tiotropio ir placebo grupėse (3 pav.). Tyrimo rezultatai rodo,



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

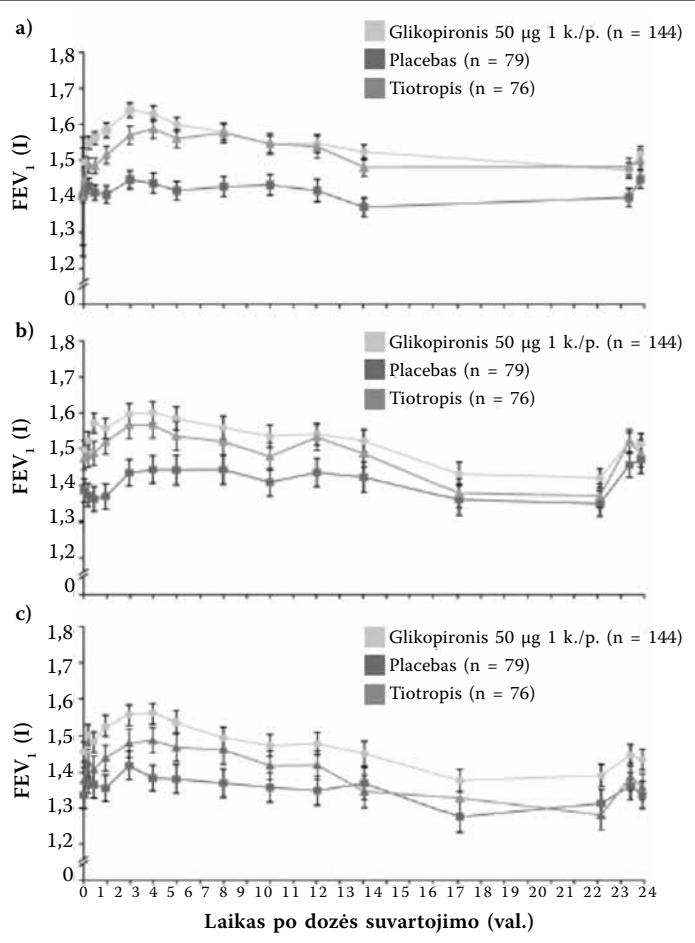
Duomenys yra MKV ± standartinė paklaida. *p < 0,001, palyginti su placebo poveikiu. Skirtumas tarp gydymo grupių pirmą parą – 105 ± 10,9 ml, 12 savaitę – 108 ± 14,8 ml ir 26 savaitę – 113 ± 16,5 ml. FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; MKV – mažiausių kvadratų vidurkis, SP – standartinė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



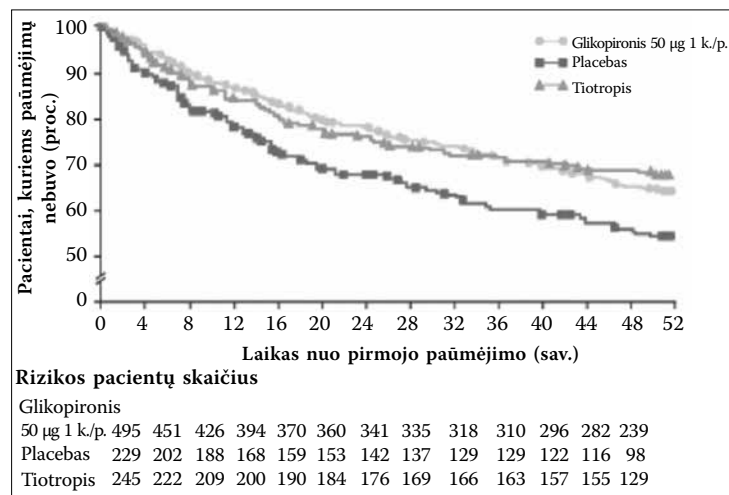
2 pav. Priešdozinis FEV₁ pirmą parą, 12-ą, 26-ą ir 52-ą savaitę

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 pirmą sekundę; MKV – mažiausių kvadratų vidurkis, SP – standartinė paklaida.

kad bronchus plečiantis glikopironio poveikis išlieka 24 val. nuo pirmos dienos iki 12-os ir 52-os gydymo savaitės (3 pav.). Glikopironis taip pat reikšmingai kaip tiotropis sumažino dusulį, vidutinių ir sunkių paūmėjimų skaičių (4 pav.), pagalbinių vaistų vartojimą (atitinkamai 0,37 inhaliacijomis per dieną (p = 0,039) ir 0,63 (p = 0,003)) bei pagerino su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, lyginant su placebo. Vertinant saugumą, pabrėžtina, kad nepageidaujamo poveikio dažnumas gydant glikopironio bromidu (76,6 proc.) buvo panašus į gydymo tiotropio bromidu (74,2 proc.) ir labai nedaug skyrėsi nuo placebo (76,5 proc.). Taigi apibendrinus GLOW2 tyrimo rezultatus galima teigti, kad vieną kartą per parą vartojamam 50 µg glikopironiui būdinga greita veikimo pradžia, jis išlieka efektyvus 24 val., yra saugus ir gerai toleruojamas vaistas. Glikopironio efektyvumas panašus į tiotropio, taigi gali būti alternatyvus ilgo veikimo anticholinerginis vaistas LOPL gydyti. Įvertinus GLOW2 tyrimo rezultatus, glikopironio bromidas buvo registruotas LOPL gydyti.



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



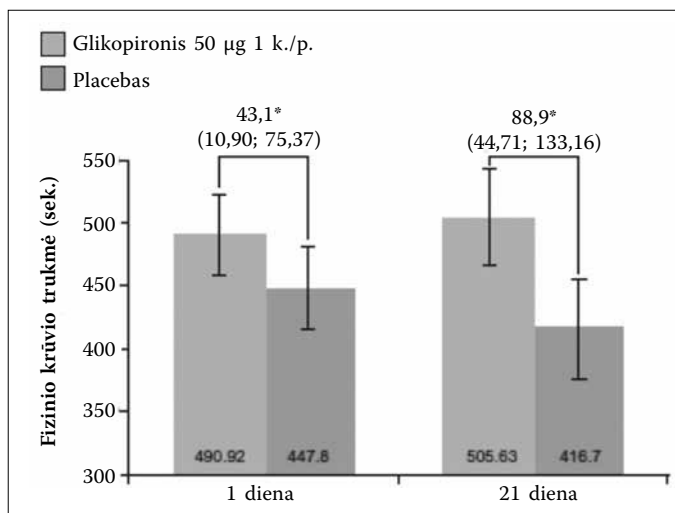
4 pav. Kaplano-Mejerio kreivė, vaizduojanti laiką iki pirmo vidutinio sunkumo ar sunkaus lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimo

rino fizinio krūvio toleravimą, lyginant su placebo, – iš-tvermė pailgėjo 43,1 sek. (10 proc.), o tyrimo pabaigoje (21 dieną) buvo ilgesnė net 88,9 sek. (21 proc.) (5 pav.). Po trijų gydymo glikopironiu savaitių sumažėjo plaučių hiperinflacija (FRC, RV, sGAW, TLC), lyginant su placebo ($p < 0,05$). Vertinant LOPL simptomus, 21-tą gydymo dieną Borg dusulio skalė gydant glikopironiu buvo sumažėjusi 20 proc. Gydymo grupėje reikėjo daug mažiau pagalbinių vaistų nei placebo grupėje.

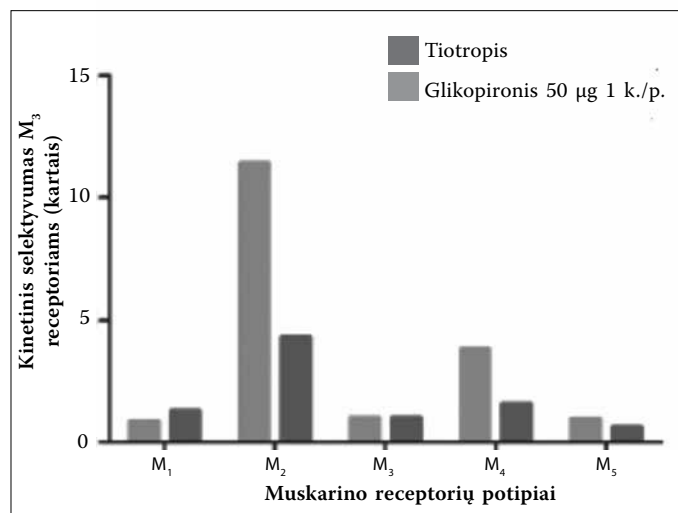
Chapman su bendr. paskelbė GLOW5 klinikinį tyrimą, kuriame pirmą kartą buvo įvertintas glikopironio bromido efektyvumas ir saugumas, lyginant su akiai skiriamu tiotropiu, gydant vidutinio sunkumo ir sunkią LOPL 12 savaitių [13]. Pagrindinė vertinamoji baigtis – FEV₁ po 12 gydymo savaitių. GLOW5 tyrimas patvirtino rezultatus, gautus GLOW2 tyrime, ir dar kartą parodė, 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 ($p = 0,035$).

Sykes su bendr. atliko tyrimą, kuriame vertino receptorių kinetikos įtaką glikopironio ir tiotropio veikimo pradžia, trukmei bei terapiniam indeksui fiziologinėmis sąlygomis [14]. Šiuo tyrimu nustatyta, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėtų preparatų glikopironio ir tiotropio receptorių disociacijos (atsipalaidavimo) pusperiodis yra gerokai trumpesnis (atitinkamai 11,4 ir 46,2 min.) nei buvęs nefiziologinėmis sąlygomis (atitinkamai 173 ir 462 min.) [15]. Šie rezultatai privertė suabejoti, kad ilgo veikimo anticholinerginių vaistų 24 val. klinikinio poveikio trukmė priklauso tik nuo receptorių rezidencijos (vaisto ir receptoriaus jungties) laiko. Jau ankstesnių tyrimų rezultatai įrodė, kad glikopironio veikimo trukmė yra 24 val., nepaisant, kad jo susijungimo trukmė trumpesnė nei tiotropio [7, 10, 16]. Tolesni šio tyrimo duomenys atskleidė, kad glikopironis M3 receptorių veikia selektyviau (10,7 karto) 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. Tyrimo duomenimis, glikopironio susijungimas su M4 ir M5 receptoriais taip pat trunka trumpiau nei tiotropio. Dėl šių skirtumų glikopironio terapinis indeksas gali būti geresnis nei tiotropio.

Apibendrinus atliktų tyrimų rezultatus galima teigti, kad vaistinis preparatas glikopironio bromidas (*Seebri Breezhaler*) yra šiek tiek efektyvesnis (statistiškai nereikšmingai) už dabar kompensuojamą vaistinį preparatą tiotropio bromidą vertinant FEV₁ po 12 gydymo savaitių. Glikopironis pasižymi greita veikimo pradžia, t. y. bronchus plečiantis poveikis pasireiškia per 5 minutes po pirmosios dozės ir trunka 24 valandas. Tai turi teigiamą poveikį nuo rytinių simptomų ir sumažėjusio aktyvumo kenčiantiems LOPL 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



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

skaičių bei pagalbinių trumpo veikimo vaistų vartojimą. Vertinant saugumą, pabrėžtina, kad glikopironio bromidas yra gerai toleruojamas. Nepageidaujamo poveikio dažnumas gydant glikopironio bromidu buvo panašus kaip gydant tiotropio bromidu ir labai nedaug skyrėsi nuo placebo. Taigi vieną kartą per parą vartojamas glikopironis (*Seebri Breezhaler*) gali būti alternatyva šiuo metu kompensuojamam ilgo veikimo anticholinerginiams vaistui tiotropiui LOPL sergantiems pacientams gydyti.

SEEBRI BREEZHALER (GLYCOPYRRONIUM) – HIGH AFFINITY INHALED ANTICHOLINERGIC FOR THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

KRISTINA BIEKŠIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, glycopyrronium, anticholinergic.
Summary. Glikopironium bromide (glycopyrronium) - the new, high affinity, inhaled, long acting anticholinergic bronchodilator started to use in clinical practice. 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 an alternative choice to currently reimbursed long acting anticholinergic tiotropium, for the treatment of patients with COPD.

LITERATŪRA

- Viegi G, Scognamilio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001;68:4–19.
- Malakauskas K, Sakalauskas R, Dudzevičius V, Šitkauskienė 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.
- GOLD: Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. 2010 [http://www.goldcopd.com/].
- Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD* 2: 2005; 111–124.
- 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.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 61: 2006;854–862.
- Verkindre C, Fukuchi Y, Fle' male A, Takeda A, Overend T, Prasad N, Dolker M. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir Med* 104: 2010;1482–1489.
- Vogelmeier C, Verkindre C, Cheung D, Galdiz JB, Gu" c, lu" SZ, Spangenthal S, Overend T, Henley M, Mizutani G, Zeldin RK. Safety and tolerability of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther* 23:2010;438–444.
- D'Urzo A, Ferguson GT, Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, Lu Y, Banerji D, Overend T. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respiratory Research* 2011, 12:156.
- Fogarty C, Hattersley H, Di Scala L, and Drollmann A (2011) Bronchodilatory effects of NVA237, a once daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir Med* 105:337–342.