

SROVNÁNÍ INHALAČNÍCH BETA2-MIMETIK S DLOUHODOBÝM PŮSOBENÍM (FORMOTEROL VS. SALMETEROL)

KOLLÁR P., KOTOLOVÁ H.

Veterinární a farmaceutická Univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav humánní farmakologie a toxikologie

SOUHRN

Srovnání inhalačních beta2-mimetik s dlouhodobým působením (formoterol vs. salmeterol)

Astma je vážným celosvětovým zdravotnickým problémem. Lidé všech věkových skupin ve všech zemích světa trpí tímto chronickým onemocněním dýchacích cest, které může mít velmi těžký a někdy i fatální průběh. Většina β_2 -mimetik s rychlým nástupem účinku působí 4 až 6 hodin. Inhalační β_2 -mimetika s dlouhodobým působením (LABA), formoterol a salmeterol, mají dobu účinku delší než 12 hodin. Formoterol a salmeterol představují důležitý pokrok ve zvládnutí astmatu, především v kombinaci s inhalačními kortikosteroidy (IKS). Jejich účinné bronchodilatační vlastnosti a dlouhodobé zlepšení plicních funkcí poskytují pacientům významný klinický přínos. Jak formoterol, tak salmeterol jsou silnými a účinnými beta2-agonisty, jejich rozdílná chemická struktura však způsobuje odlišné farmakologické vlastnosti. Vzhledem k tomu, že nástup účinku salmeterolu je pomalejší, neměl by být používán k léčbě akutních příznaků ani v léčbě rychle se zhoršujícího astmatu. Formoterol má rychlý nástup účinku a vysokou vnitřní aktivitu, díky čemuž může být používán pro úlevovou léčbu. Tato práce si klade za cíl charakterizovat a porovnat vlastnosti β_2 -mimetik s dlouhodobým působením, s podrobnějším zaměřením na jejich dva zástupce formoterol a salmeterol.

K l í č o v á s l o v a: astma – LABA – formoterol – salmeterol

Čes. slov. Farm., 2006; 55, 230–235

SUMMARY

A Comparison of Inhalatory Beta2-Mimetics with Long-Term Action (Formoterol vs. Salmeterol)

Asthma is a serious global health problem. People of all age groups in all countries of the world suffer from this chronic disease of the respiratory tract, which may have a very serious and sometimes fatal course. Most β_2 -mimetics with a rapid onset of effect act for 4 to 6 hours. Inhalatory β_2 -mimetics with long-term action (LABA), formoterol and salmeterol, possess a period of action longer than 12 hours. Formoterol and salmeterol represent great progress in asthma management, particularly in combination with inhalatory corticosteroids (IKS). Their effective bronchodilatory properties and long-term improvement of pulmonary functions are a great clinical contribution for the patients. Both formoterol and salmeterol are strong and effective beta2-agonists, but their different chemical structures produce different pharmacological properties. Due to the fact that the onset of the effect of salmeterol is slower, it should not be used to treat acute symptoms or quickly deteriorating asthma. Formoterol exerts a rapid onset of the effect and high internal activity, thanks to which it can be used for relieving treatment. The present paper aims to characterize and compare the properties of long-term acting β_2 -mimetics, with detailed focus on their two representatives, formoterol and salmeterol.

K e y w o r d s: asthma – LABA – formoterol – salmeterol

Čes. slov. Farm., 2006; 55, 230–235

Má

Astma je nejrozšířenější chronickou chorobou dýchacích cest, která je ve všech zemích světa vážným veřejným zdravotnickým problémem postihujícím lidi všech věkových skupin; jeho prevalence, zejména u dětí, všude stoupá. Podle Světové iniciativy pro astma (GINA)¹⁾ je

astma definováno jako chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, v němž se účastní mnoho buněk a buněčných působků. Chronický zánět způsobuje průvodní zvýšení průduškové reaktivity, které vede k opakovaným epizodám pískotů při dýchání, dušnosti, tlaku na hrudi

a kašle, převážně v noci a časně nad ránem. Tyto stavy jsou obvykle provázeny rozsáhlou, ale proměnlivou bronchiální obstrukcí, která je často reverzibilní, ať již spontánně či po léčbě. Astma má velmi významný dopad nejen v nákladech na zdravotní péči, ale také ve ztrátě výkonnosti a v omezeních v rodinném životě. Během posledních dvou dekád jsme byli svědky mnoha vědeckých pokroků, které zlepšily naše porozumění astmatu a zvýšily naši schopnost o astma účinně pečovat.

Inhalační kortikosteroidy (IKS) jsou lékem první linie ve většině směrnic pro léčbu astma. Pacientům, u nichž není astma dostatečně kontrolováno pomocí monoterapie IKS, se doporučuje zvýšit dávku IKS, nebo přidat ke stávající dávce IKS některý z dlouhodobě působících beta2-agonistů¹⁻³. Přidání LABA k terapii IKS vede k výraznějšímu zlepšení plicních funkcí, než k jakému dochází pouhým zvýšením dávky IKS⁴⁻⁵. LABA vykazují schopnost zlepšit plicní funkce a pro své dlouhé trvání účinku (>12 hod.) jsou vhodná k udržovací terapii⁶. Jako ostatní beta2-mimetika relaxují LABA hladké svaly dýchacích cest, zvyšují mukociliární clearance, snižují vaskulární permeabilitu a ovlivňují uvolnění mediátorů z žírných buněk a bazofilních leukocytů⁷. Klinický význam jejich *in vitro* prokázaných protizánětlivých účinků nebyl dosud stanoven. Opakovaně bylo prokázáno, že dlouhodobě působící inhalační beta2-mimetika zlepšují skóre příznaků (v denních i nočních hodinách), hodnoty plicních funkcí a snižují potřebu podání krátkodobě působících inhalačních bronchodilatancií. Jejich dlouhodobé podávání by mělo být vždy provázeno chronickou protizánětlivou terapií. Systémové nežádoucí účinky jsou s převahou zprostředkovány beta2-receptory a po krátké době na ně vzniká tolerance. Z toho vyplývá velmi dobrá snášenlivost těchto léků.

Postavení LABA v terapii astma

Selektivní agonisté beta2-adrenoreceptorů v inhalační formě jsou díky rychlému a silnému účinku na relaxaci hladkého svalstva dýchacích cest hlavními bronchodilatačními prostředky v léčbě astmatu⁸.

U lehkého perzistujícího astmatu je aplikace doporučována zvláště v případech nočního nebo pozátěžového astmatu, jestliže dosavadní preventivní protizánětlivá léčba není úspěšná. U středně těžkého a těžkého perzistujícího astmatu je indikován dlouhodobě působící formoterol nebo salmeterol, protože bylo prokázáno, že přidání těchto léčiv je účinnější než zvýšení dávky inhalovaného kortikosteroidu. Kombinované inhalační preparáty LABA + IKS – flutikason propionát + salmeterol a budesonid + formoterol se rychle staly standardní léčbou středně těžkého a těžkého perzistujícího astmatu⁸.

Podle Globální strategie léčení a prevence astmatu z roku 2003 by měla být léčba inhalačními β2-mimetiky s dlouhodobým účinkem zvažována před zvýšením dávky inhalačních kortikosteroidů v případě, že léčba standardní úvodní dávkou inhalačních kortikosteroidů nedokázala zajistit plnou kontrolu astmatu². Protože dlouhodobá léčba inhalačními β2-mimetiky s prodlouženým účinkem nemá vliv na perzistující zánětlivé změny

u astmatu, měly by být tyto léky vždy kombinovány s inhalačními kortikosteroidy⁹. Lepší účinnost přidání inhalačních β2-mimetik s dlouhodobým účinkem k inhalačním kortikosteroidům vedla k vývoji inhalátorů s fixní kombinací léků (flutikason propionát + salmeterol, budesonid + formoterol), jejichž společná inhalace je stejně účinná jako oddělené podání léků².

U dětí s astmatem jsou inhalační β2-mimetika s dlouhodobým účinkem používána především jako doplňková léčba v kombinaci s inhalačními kortikosteroidy – buď jako udržovací léčba, nebo v jednorázové dávce před intenzivní zátěží. Doporučená dávka formoterolu pro děti starší 6 let je 4,5 μg 2x denně, i když individuální odpověď pacienta může být odlišná a někteří pacienti mohou mít prospěch z vyšší dávky. Doporučená dávka salmeterolu pro děti starší 4 let je 50 μg 2x denně¹⁰.

Těhotenství

Ačkoliv jsou obavy z použití léků v těhotenství, špatně kontrolované astma může nepříznivě ovlivnit plod, což vede ke zvýšené perinatální mortalitě, zvýšenému výskytu nedonošenosti a nízké porodní hmotnosti. Proto je používání léčby zaměřené na zajištění optimální kontroly astmatu odůvodněné dokonce i tehdy, nebyla-li jejich bezpečnost v těhotenství jednoznačně prokázána². Navíc, správně monitorované podání inhalačních LABA nejsou spojená se zvýšenou incidencí abnormalit plodu. Akutní exacerbace by měly být léčeny agresivně, aby se zabránilo fetální hypoxii. Léčba by měla zahrnovat nebulizovaná β2-mimetika s rychlým nástupem účinku a kyslík, systémové kortikosteroidy by měly být nasazeny, pokud je to nezbytné¹¹.

Tělesná aktivita

Důležitým spouštěčem exacerbací astmatu je tělesná aktivita. Pro některé pacienty je to spouštěč jediný. Tento stav, u kterého pozátěžová obstrukce odezní spontánně během 30–45 minut následujících po fyzické aktivitě, je označován jako námahou indukované astma (exercise – induced asthma, EIA)¹¹. Pro ty pacienty, kteří stále prodělávají námahou indukované astma navzdory vhodné terapii, a pro ty, u kterých je námahou indukované astma jedinou manifestací astmatu, je před námahou nejúčinnější prevencí astmatu inhalace β2-mimetik s rychlým nástupem účinku. V případě LABA bylo prokázáno, že moduluje EIA. Tělesná cvičení snižuje nároky na ventilaci k zachování určité úrovně aktivity. Protože tíže EIA závisí na ventilaci, dobře trénovaní pacienti s EIA mají ponáhově příznaky pouze po vyšším stupni fyzické aktivity než netrénovaní². Proto je důležité doporučení, aby se pacienti s EIA sportu a tělesné aktivity nevyhýbali.

Kombinace LABA s inhalačními kortikosteroidy

V současné době platí u nemocných s bronchiálním astmatem názor, že dlouhodobě působící beta2-sympatomimetika by neměla být používána samostatně, ale měla by být přidávána k inhalačním nebo i k perorálním kortikosteroidům.

U nemocných s bronchiálním astmatem léčených beclometasonem 2x 250 mikrogramů mělo přidání formoterolu 2x 12 mikrogramů denně statisticky významně lepší účinek než zvýšení beclometasonu na dvojnásobnou dávku ¹¹⁾. Ve studii FACET (Formoterol And Corticosteroids Establishing Therapy) bylo v multicentrické randomizované studii léčeno 427 nemocných po dobu 12 měsíců ¹²⁾. Formoterol snížil statisticky významně frekvenci lehkých i těžkých záchvatů astmatu, jestliže byl přidán k dosavadní léčbě budesonidem (Turbuhaler) v dávkách 100 mikrogramů nebo 400 mikrogramů dvakrát denně. Zlepšilo se skóre příznaků, snížila se dávka akutní medikace během dne i v noci a také se zvýšily ranní a večerní hodnoty plicních funkcí (FEV₁, PEF).

Kombinace IKS + LABA je nejúčinnější, pokud je aplikována pomocí jednoho inhalátoru současně. První publikovaná studie kombinace budesonid/formoterol v jednom inhalátoru (Symbicort) ukázala, že tato kombinace nastolila rychlejší a výraznou bronchodilataci v porovnání s kombinací salmeterol/fluticason ¹³⁾. Zlepšení symptomů pomocí Symbicortu bylo pozorováno v rozpětí několika málo minut po aplikaci, což je nejspíše výsledek rychlého nástupu účinku formoterolu. Tato kombinace nevede k nežádoucí interakci, která by ovlivňovala farmakodynamiku nebo farmakokinetiku jednotlivých složek, popřípadě jejich vedlejší účinky. Pokud jde o vedlejší účinky této kombinace, nejčastěji se v klinických studiích objevuje respirační infekce, faryngitidy a kašel. Nebyly zaznamenány žádné vedlejší účinky na tepovou frekvenci, krevní tlak nebo hladinu sérového draslíku ¹⁴⁾.

Inhalátory s fixní kombinací pacientům lépe vyhovují, mohou zvýšit compliance, zabezpečují, že aplikace β₂-mimetika s dlouhodobým účinkem bude vždy spojena s kortikosteroidem a jsou levnější než podání obou léků odděleně. Inhalační β₂-mimetika s dlouhodobým účinkem mohou být též užívána jako prevence před námahou indukovaným bronchospazmem, kdy přinášejí delší ochranu než β₂-mimetika s krátkodobým účinkem ¹⁵⁾.

Výhody inhalačních lékových forem LABA

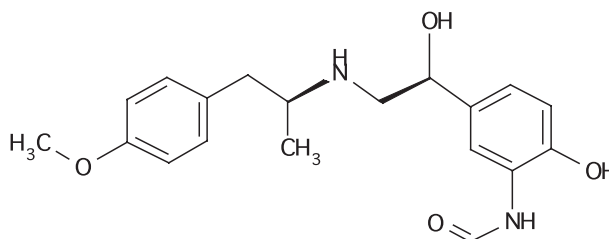
Bez ohledu na preference účinných látek užívaných v jednotlivých zemích stoupá u nemocných s astmatem používání inhalační aplikační formy beta₂-sympatomimetik, zatímco jejich perorální aplikace klesá. O perorální aplikaci krátkodobě i dlouhodobě působících beta₂-sympatomimetik platí, že stupeň bronchodilatace je výrazně závislejší na dávce, než je tomu při inhalačním podání, a že je začátek působení proti inhalační aplikaci pomalejší a intenzita menší ¹⁶⁾.

Léčba LABA inhalační formou přináší srovnatelnou nebo lepší bronchodilataci než léčba perorálními β₂-mimetiky ¹⁷⁾. Inhalovaný formoterol má u dětí rychlý nástup účinku (3 minuty) a za 30–60 minut dosahuje maximálního účinku, který je srovnatelný s účinkem krátkodobě působícího mimitika salbutamolu ^{18, 19)}. Inhalovaný salmeterol má relativně pomalejší nástup účinku, se signifikantním efektem za 10–20 minut po inhalaci jedné dávky 50 μg ²⁰⁾ a účinek srovnatelný se salbutamo-

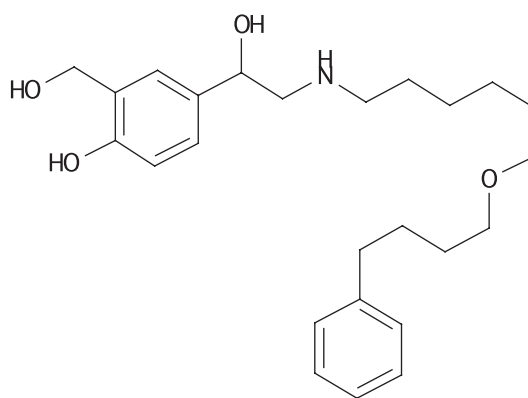
lem se dostavuje za 30 minut ²¹⁾. Pro dlouhodobé trvání účinku je pravděpodobně zapotřebí vysoké lokální koncentrace formoterolu. To také vysvětluje, proč má perorální aplikace formoterolu krátkodobou účinnost proti aplikaci inhalační ²²⁾. Léčba inhalačními β₂-mimetiky s dlouhodobým účinkem způsobuje ve srovnání s perorální aplikací menší výskyt nežádoucích účinků, jako jsou kardiovaskulární stimulace, třes kosterních svalů a hypokalémie ²⁾. Na druhou stranu mohou být perorální LABA výhodná ke kontrole nočních příznaků astmatu. Mohou být přidána jako doplňková léčba k inhalačním kortikosteroidům, které při standardní dávce nevedou k dostatečné kontrole nočního astmatu.

Porovnání formoterolu a salmeterolu

Základem struktury beta-sympatomimetik s různou selektivitou účinku na receptory je adrenalin. Molekulární vzorec formoterolu je C₁₉H₂₄N₂O₄ (obr. 1), salmeterol má vzorec C₂₅H₃₇N₂O₄ (obr. 2). Jak formoterol, tak salmeterol jsou silnými a účinnými beta₂-agonisty, jejich rozdílná chemická struktura však způsobuje odlišné farmakologické vlastnosti.



Obr. 1. Strukturální vzorec formoterolu



Obr. 2. Strukturální vzorec salmeterolu

Farmakokinetika

Obě látky mají vyšší lipofilitu, vyšší afinitu a selektivitu než krátkodobá beta-mimetika ⁸⁾. Mají značně rozdílné lipofilní vlastnosti, což je důležité pro jejich absorpci a distribuci v organismu. Výrazné lipofilní vlastnosti má salmeterol, středně lipofilní je formoterol ¹⁶⁾. Kolem 90 % dávky formoterolu podané inhaláto-

rem je spolknuto a vstřebává se z gastrointestinálního traktu²³⁾. To znamená, že farmakokinetické vlastnosti perorálních forem platí i u inhalačního prášku. Při inhalaci se absorpce liší a léčiva rozpustná v lipidech mají velmi krátký poločas (1 minutu), velmi hydrofilní látky se absorbují pomalu (déle než 1 hodinu)¹⁶⁾. Zdá se, že absorpce je rychlejší v alveolech a subsegmentárních bronších než v tracheji²⁴⁾. K dosažení bronchodilatace však není lokalizace absorpce tak důležitá.

Farmakokinetika formoterolu je lineární. Inhalační formoterol se rychle vstřebává. Maximální rychlost exkrece po podání 12–96 mikrogramů byla dosažena během 1–2 hodin po inhalaci. Při podání vyšší dávky (jednorázově 120 mikrogramů), než je dávka terapeutická, bylo vrcholu plazmatické koncentrace (266 pmol/l) dosaženo za 5 minut po inhalaci. U pacientů léčených po dobu 12 týdnů formoterol fumarátem 2x denně v dávkách 12 mikrogramů a 24 mikrogramů byla koncentrace formoterolu v plazmě po inhalaci za 10 minut 11,5 až 25,7 pmol/l, za 2 hodiny 23,3 pmol/l a za 6 hodin 50,3 pmol/l. Vazba formoterolu na plazmatické bílkoviny je 61–64%, váže se zejména na albumin (34 %). Nejdůležitější cesta biotransformačního procesu u formoterolu je přímá glukuronidace. Vylučování formoterolu z oběhu je pravděpodobně polyfázické. Na základě plazmatických nebo sérových koncentrací formoterolu 6, 8 nebo 12 hodin po perorálním podání, byl poločas vylučování stanoven na 2 až 3 hodiny. Na základě rychlosti vylučování do moče mezi 3 a 16 hodinami po inhalaci, je poločas vylučování vypočten na 5 hodin. Formoterol (i jeho metabolity) je úplně vylučován z organismu, asi 2/3 dávky podané perorálně se vyloučí močí a 1/3 stolicí. Po inhalaci se v průměru asi 6 až 9 % dávky vyloučí v nezměněné formě močí. Renální clearance formoterolu je 150 ml/min²³⁾.

O farmakokinetice salmeterolu jsou k dispozici jen omezené údaje, a to pro technickou obtížnost stanovení léčiva v plazmě, neboť plazmatické koncentrace dosažované po inhalačním podání terapeutických dávek jsou velmi nízké (přibližně 200 pg/ml nebo méně)²⁵⁾.

Pasáž beta2-sympatomimetik přes placentu do plodu je prokázána u terbutalinu, salmeterolu i fenoterolu. Rovnováhy mezi mateřskou a pupečnickovou venózní krví je dosaženo ne dříve než za 3 hodiny, přičemž jejich poměr je blízký jedné²⁶⁾.

Farmakologická účinnost

Beta-mimetika způsobují bronchodilataci přímou stimulací beta2-adrenergických receptorů přítomných na povrchu hladkých svalových buněk, čímž navozují relaxaci těchto buněk. Beta2-adrenergické receptory hladkých svalových buněk jsou přítomny v celé délce bronchiálního stromu – od terminálních bronchiolů až po tracheu⁸⁾. Ve studiích *in vitro* na zvířecích i lidských svalových buňkách vykazoval formoterol větší maximální farmakologický účinek než salmeterol^{27, 28)}. Na základě měření objemu vzduchu vydechnutého za 1 vteřinu při usilovném výdechu (FEV₁) u pacientů měl formoterol (6, 12, 24 μg) rychlejší nástup účinku než salmeterol (50 μg)⁶⁾. Formoterol dokázal zvrátit metacholinem indukovanou

těžkou bronchokonstrikci stejně rychle jako salbutamol (za 7 min) a mnohem rychleji než salmeterol (za 14 minut)²⁹⁾, přičemž u formoterolu byl pozorován protektivní účinek, zatímco salmeterol vykazoval plošší křivku dávka – odpověď a významně slabší maximální protektivní účinek³⁰⁾. Některé *in vitro* studie naznačují delší dobu působení salmeterolu oproti formoterolu, avšak klinicky to potvrzeno nebylo. Naopak, studie u pacientů s astmatem ukazují, že salmeterol i formoterol mají velmi podobnou délku trvání účinku (nejméně 12 hodin po podání)^{17, 31, 32)}. U obou léčiv dlouhodobé studie potvrdily přínos pravidelné léčby. Srovnání účinků pravidelné léčby formoterolem (9 μg) a salmeterolem (50 μg) na ranní vrcholovou výdechovou rychlost (mPEF) během 6 měsíců ukázalo, že obě látky vykazovaly výrazné zlepšení hodnot mPEF, které se udrželo po celou dobu trvání studie³³⁾. Formoterol má podobně jako krátkodobě působící beta2-sympatomimetika rychlý začátek působení; 80–90 % svého dilatačního maxima často dosahuje již za 5–10 minut¹⁷⁾. Salmeterol dosahuje 90 % maxima účinku za hodinu a vrcholu účinku za 2–4 hodiny³⁴⁾. Při navozené bronchiální obstrukci metacholinem působil salmeterol v dávce 50 mikrogramů úpravu FEV₁ na 90 % základní hodnoty za 19,4 minuty a 200 mikrogramů salbutamolu na 95 % základní hodnoty za 9,6 minut³⁵⁾.

Léčba formoterolem stejně jako salmeterolem *in vitro* vedla k rychlé intracelulární akumulaci cAMP v buňkách neuroblastomu, přičemž intracelulární hladiny okamžitě poklesly po odejmutí formoterolu, ne však salmeterolu. Formoterol v p.o. a inhalační formě signifikantně zvýšil hladiny cAMP u zdravých dobrovolníků³⁶⁾.

Formoterol je významným stimulatorem pohybu řasinek v dýchacích cestách; byl 100x účinnější než terbutalin ve zvýšení frekvence pohybu řasinek, a to jak *in vitro*, tak *in vivo*. Navíc účinek formoterolu trval 2x déle než terbutalinu³⁷⁾. U pacientů s chronickou bronchitidou formoterol významně zvýšil frekvenci pohybu řasinek a mukociliární clearance³⁶⁾. U salmeterolu bylo pozorováno také zlepšení clearance dýchacích cest u pacientů s chronickou bronchitidou (o 30 % oproti placebo)³⁸⁾. Zlepšení mukociliární clearance po aplikaci salmeterolu se projevilo i u pacientů s CHOPN a u astmatiků³⁹⁾.

Klinická účinnost

U formoterolu byl studiem prokázán klinický účinek srovnatelný s krátkodobě působícími beta2-agonisty salbutamolem a terbutalinem⁶⁾ a navíc je nástup účinku doporučených dávek formoterolu (formou Turbuhaleru) srovnatelný se salbutamolem (formou pMDI)⁴⁰⁾.

Jak krátkodobě, tak dlouhodobě působící beta2-agonisté navozují při dlouhotrvajícím použití toleranci v dýchacích cestách, ačkoli rozvoj tolerance po LABA není spojen se ztrátou kontroly astmatu⁴¹⁾. Ve studiích porovnávacích účinek podání jedné inhalační dávky měly jak formoterol, tak salmeterol srovnatelný bronchodilatační efekt a stejnou délku trvání účinku (nejméně 12 hodin), ale formoterol vykazoval rychlejší nástup účinku a dosáhl větší bronchodilatace v prvních 2 hodinách po podání³⁶⁾. Pokud jde o srovnání účinnosti podaných dávek, byly dávky formoterolu mezi 4,5–9 μg stej-

ně účinné jako 50 µg salmeterolu⁴²⁾. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) pro hodnoty FEV₁, FVC (forced vital capacity), sGaw (specific airway conductance) a Raw (airway resistance) byla stejná při koncentraci formoterolu 50 µg jako při 200 µg salmeterolu³²⁾. Při srovnání formoterolu se salmeterolem u dětských astmatiků bylo prokázáno při léčbě formoterolem výraznější na dávce závislé zlepšení plicní funkce (hodnocené jako průměrné zvýšení hodnoty FEV₁ v průběhu 12 hodin po aplikaci i zvýšení hodnoty tohoto parametru měřené ve 12. hodině po podání léčiva)⁴³⁾. Srovnatelného bronchodilatačního účinku (hodnoceného jako zvýšení hodnoty FEV₁ v průběhu 12 hodin po aplikaci) bylo v této studii dosaženo podáním 3,3 µg formoterolu nebo 50 µg salmeterolu.

Formoterol je agonistou a salmeterol parciálním agonistou na beta2-receptorech dýchacích cest³¹⁾. Klinických důsledků tohoto rozdílu může být několik. Jeden případ case reportu naznačuje existenci subpopulace pacientů, u nichž je formoterol, ne však salmeterol, efektivní, což může být důsledkem nižší účinnosti salmeterolu u těchto jedinců⁴⁴⁾. Mnohem závažnější aspekt by mohl nastat v případě předchozí léčby parciálním beta2-agonistou u pacientů prodávajících těžkou akutní bronchokonstrikci, který by mohl částečně blokovat účinek krátkodobě působícího beta2-agonisty používaného při záchranné léčbě (např. salbutamol, terbutalin). Studie hodnotící tyto hypotetické důsledky rozdílného působení jednotlivých LABA by mohly mít zásadní klinický význam.

Toleranční studie

Některé studie popírají doklady o navození tolerance k bronchodilatačním účinkům krátkodobých beta-mimetik (salbutamolu) po léčbě salmeterolem a formoterolem, podle jiných studií však k malému snížení bronchodilatačního efektu dochází, dokonce i u pacientů léčených v kombinaci s IKS. Podobně jako u krátkodobých agonistů klesá protektivní efekt LABA vůči bronchokonstrikci (při metacholinovém provokačním testu) při jejich pravidelném užívání. Stejně byla doložena tolerance LABA vůči námahové provokaci a provokaci studeným vzduchem⁸⁾.

Bezpečnost a snášenlivost LABA

Ačkoli jsou beta2-agonisté považováni za velmi bezpečné, mohou se při terapii vyššími dávkami objevit systémové účinky jako zvýšení srdeční akce a třes kosterního svalstva⁴⁵⁾. Klinické studie však prokázaly, že vysoké dávky formoterolu (až do 90 µg podané dávky) jsou astmatickými pacienty dobře tolerovány a že jeho systémový účinek má krátké trvání, ne delší než má salbutamol⁴⁶⁾. U pacientů s akutní bronchokonstrikcí je formoterol (90 µg) minimálně stejně bezpečný a dobře tolerovaný jako terbutalin (110 mg)⁴⁷⁾. Pokud jde o vzájemné srovnání LABA, některé studie naznačují, že by mohl formoterol mít mírně vyšší systémové účinky než salmeterol. Jiné studie uvádějí, že salmeterol má proti formoterolu systémový účinek mírně prodlouže-

ný⁶⁾. Souhrnem lze říct, že LABA jsou dobře tolerovány i ve zvýšených dávkách, formoterol se podle dosavadních studií z hlediska míry bezpečnosti zásadně neliší od salmeterolu. Nežádoucí účinky nejsou při léčbě inhalačními beta-mimetiky běžné, ale často se vyskytují při perorální nebo intravenózní aplikaci beta-mimetik. Nejčastěji dochází ke svalovému třesu, tachykardii a palpaciím. Metabolické vedlejší účinky, zejména hypokalémie, jsou obvykle pozorovány až při velkých systémových dávkách⁸⁾. Děti dobře tolerují inhalační LABA i při dlouhodobé léčbě, profil nežádoucích účinků je srovnatelný s inhalačními β2-mimetiky s krátkodobým účinkem⁴³⁾. Přínos LABA v léčbě bronchiální obstrukce výrazně převažuje nad rizikem případných nežádoucích účinků.

ZÁVĚR

Můžeme konstatovat, že díky své dlouhé době působení a dobré snášenlivosti relativně vysokých dávek lze LABA považovat za výhodnou součást antiastmatik kombinovaných s IKS ke zvládnutí středně těžkého perzistujícího astmatu. Léčba inhalační formou LABA přináší srovnatelnou nebo lepší bronchodilataci než léčba perorálními β2-mimetiky. Formoterol je díky rychlému nástupu účinku a vysoké vnitřní aktivitě závislé na dávce vhodný i pro úlevovou léčbu. Uvedené vlastnosti formoterolu se projevují i při jeho podání ve fixní kombinaci s budesonidem (Symbicort). Inhalovaný salmeterol má relativně pomalejší nástup účinku, se signifikantním účinkem za 10–20 minut po inhalaci jedné dávky 50 µg, a účinek srovnatelný se salbutamolem se dostavuje za 30 minut. Vzhledem k tomu, že nástup účinku je pomalejší, neměl by být salmeterol používán k léčbě akutních příznaků ani v léčbě rychle se zhoršujícího astmatu. Pacienti léčení salmeterolem by měli mít k dispozici i krátkodobě působící β2-mimetikum pro léčbu náhlých příznaků.

LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. WHO/NHLBI workshop report. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health. Publication No. 02-3659, updated 2004.
2. Globální strategie péče o astma a jeho prevenci. Praha, Česká iniciativa pro astma o.p.s. (cipa@volny.cz), 2003.
3. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report II: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health. Publication No. 97-4051, 1997.
4. **Greening, A. P., Ind, P. W., Northfield, M. et al.:** *Lancet*, 1994; 344, 219-224.
5. **Woolcock, A., Lundback, B., Ringdal, N. et al.:** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996; 153, 1481-1488.

6. **Lötvall, J.:** *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2002; 15, 497-501.
7. Farmakoterapeutické informace: 2004; 7-8 (<http://www.sukl.cz/cs05vestnik/cs05fi2004.htm>)
8. **Plaček, P.:** *Trendy ve farmakoterapii. Zdravotnické noviny*, 2004; 1, 8-15.
9. **Lazarus, S. C., Boushey, H. A., Fahy, J. V. et al.:** *JAMA*, 2001; 285, 2583-2593.
10. **Bisgaard, H.:** *Pediatr. Pulmonol.*, 2000; 29, 221-234.
11. **Bouros, D.:** *Eur. Respir. J.*, 1997; 10 (Suppl. 25), 1.
12. **Pauwels, R. A., Löfdahl, C. G., Posma, D. S. et al.:** *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337, 1405-1411.
13. **Palmqvist, M., Arvidsson, P., Beckman, O. et al.:** *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2001; 14, 29-34.
14. **McGavin, J. K., Goa, K. L., Jarvis, B.:** *Drugs*, 2001; 61, 71-78.
15. **Nelson, J. A., Strauss, L., Skowronski, M. et al.:** *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339, 141-146.
16. **Vondra, V.:** *Remedia*, 2000; 10, 18-29.
17. **Derom, E. Y., Pauwels, R. A.:** *Thorax*, 1992; 47, 30-33.
18. **von Berg, A., Berdel, D.:** *Pediatr. Pulmonol.*, 1989; 7, 89-93.
19. **Graff-Lonnevig, V., Browaldh, L.:** *Clin. Exp. Allergy*, 1990; 20, 429-432.
20. **Barbato, A., Cracco, A., Tormena, F. et al.:** *Allergy*, 1995; 50, 506-510.
21. **Simons, F. E., Soni, N. R., Watson, W. T. et al.:** *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992; 90, 840-846.
22. **Jeppson, A. B., Nilsson, E., Waldeck, B.:** *Eur. J. Pharmacol.*, 1994; 257, 137-143.
23. Souhrn údajů o přípravku Foradil. Praha, Novartis s.r.o., 2003.
24. **Schanker, L. S., Mitchel, E. W., Brown, J. R. A.:** *Drug Metab. Dispos.*, 1986; 14, 79-88.
25. Souhrn údajů o přípravku Serevent Inhaler. Praha, Glaxo Group Ltd., 2003.
26. **Bergman, B., Bokström, H., Börge, O. et al.:** *Eur. J. Respir. Dis.*, 1984; 65, 81-86.
27. **Jeppson, A. B., Källström, B. L., Waldeck, B.:** *Pharmacol. Toxicol.*, 1992; 71, 272-277.
28. **Lindén, A., Bergendal, A., Ullman, A. et al.:** *Thorax*, 1993; 48, 547-553.
29. **Politič, M. J., Boorsma, M., Aalbers, R.:** *Eur. Respir. J.*, 1999; 13, 988-992.
30. **Palmqvist, M., Ibsen, T., Mellen, A. et al.:** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 160, 244-249.
31. **Palmqvist, M., Persson, G., Lazer, L. et al.:** *Eur. Respir. J.*, 1997; 10, 2484-2489.
32. **van Noord, J. A., Smeets, J. J., Raaijmakers, J. A. et al.:** *Eur. Respir. J.*, 1996; 9, 1684-1688.
33. **Vervloet, D., Ekstrom, T., Pela, R. et al.:** *Respir. Med.*, 1998; 92, 836-842.
34. **Ullman, A., Svedmyr, N.:** *Thorax*, 1988; 43, 674-678.
35. **Beach, J. R., Joung, C. L., Stenson, S. C. V. et al.:** *Pulm Pharmacol.*, 1992; 5, 133-135.
36. **Bartow, R. A., Brogden, R. N.:** *Drugs*, 1998; 55, 303-322.
37. **Lindberg, S., Khan, R., Runer, T.:** *Eur. J. Pharmacol.*, 1995; 285, 275-280.
38. **Bennett, W. D., Almond, M. A., Zeman K. L. et al.:** *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19, 96-100.
39. **Hasani A., Toms N., O'Connor J. et al.:** *Respir. Med.*, 2003; 97, 667-671.
40. **Seberova, E., Andersson, A.:** *Respir. Med.*, 2000; 94, 607-611.
41. **Boulet, L. P., Cartier, A., Milot, J. et al.:** *Eur. Respir. J.*, 1998; 11, 1091-1097.
42. **Selroos, O., Ekstrom, T.:** *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2002; 15, 175-183.
43. **Pohunek, P., Matulka, M., Rybnicek, O. et al.:** *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2004; 15, 32-39.
44. **Ulrik, C. S., Kok-Jensen, A.:** *Eur. Respir. J.*, 1994; 7, 1003-1005.
45. **Lipworth, B., McDevitt, D.:** *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1992; 33, 129-138.
46. **Rosenborg, J., Bengtsson, T., Larsson, P. et al.:** *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2000; 56, 363-370.
47. **Malolepszy, J., Boszormenyi Nagy, G., Selroos, O. et al.:** *Eur. Respir. J.*, 2001; 18, 928-934.

Došlo 20. 3. 2006.

Přijato ke zveřejnění 11. 5. 2006.

PharmDr. Peter Kollár, Ph.D.
Palackého 1-3, 612 42 Brno
e-mail: kollarp@vfu.cz

NOVÉ KNIHY

German Homeopathic Pharmacopoeia (GHP). Stuttgart, Medpharm Scientific Publishers, 2006. 2 svazky, 1928 s. Cena 348 euro/556,80 SchFr.
Úřední anglický překlad 5. vydání německého homeopatického lékopisu (HAB 2005) s jeho dvěma doplňky.

Je to jediný lékopis, který se používá v alternativní medicíně; vychází z poznatků lékaře S. CH. F. Hahnemanna (1755–1848). Na rozdíl od normální alopatické léčby (ta je užívána v celém světě) se zde aplikují látky, které vyvolávají k uzdravení stejné nebo podobné příznaky, jimiž se projevují nemoci. Tuto problematiku stručně uvádí ČL 2002 s označením Preparaty homeopathica. Jsou zde stručně charakterizované suroviny a typické lékové formy, jakož i metody potenciací léčiv (tj. způsobů ředění i jejich označování); v homeopatii se používá vždy jediná účinná látka, nikdy jejich různé kombinace. Lékopis má formu volných listů v pořadačích, takže je lze podle potřeby obměnit a doplnit.

Text lékopisu tvoří 295 všeobecných statí a pak je zde asi 600 monografií léčiv. Z nich je nejvíce přírodního původu rostliny a jejich části (čerstvé nebo sušené) nebo živočišného původu – 370, dále chemického původu, příp. minerály – 160 a galenických přípravků – tinktur – 70 článků. Uváděná léčiva jsou dokladem původního způsobu léčby, chybí zde naprosto nové druhy syntetických léčiv a jsou zde především různé soli kovových prvků. Všeobecné kapitoly uvádí specifické reagenty, základní a pomocné látky a také charakteristické postupy k výrobě homeopatických lékových forem: matečních tinktur, práškových rozměrů, zředěných roztoků, glycerinové výluhy, pilulky (granuláty), příp. tablet.

Vnitřní členění článků léčiv je shodné s evropským i německým lékopisem. Monografie léčiv uvádí jejich původ, popis, zkoušky identity, testy čistoty, příp. jiné kontrolní metody a podmínky pro uchování. U každého léčiva se doporučuje pro jeho podávání i optimální aplikační forma léčiva. Graficky i formálně je tento lékopis vzorně upraven a určen pro používání v těch státech, kde se dosud homeopatie využívá.

J. Malý