

## **Nowy kierunek leczenia POChP – roflumilast** ***A new direction in COPD treatment – roflumilast***

**Justyna Gawryś, Joanna Jaczewska-Matyjaszczyk, Izabela Banaś,  
Michał Matyjaszczyk**

Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### **Streszczenie**

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest chorobą postępującą, prowadzącą do ogólnoustrojowych powikłań i niepełnosprawności. Pomimo wysokiej skuteczności aktualnie stosowanych leków, efekty leczenia nie są w pełni zadowalające. Nadal nie udaje się wpłynąć na progresję choroby. Nowym kierunkiem leczenia POChP jest poszukiwanie nowych leków o działaniu przeciwzapalnym i modyfikujących przebieg choroby. Roflumilast jest selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy 4 (PDE4) II generacji, o udowodnionej skuteczności w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym, zarejestrowany do stosowania w ciężkiej postaci POChP. *Geriatrics 2010; 4: 199-202.*

*Słowa kluczowe: roflumilast, fosfodiesterazy, inhibitory fosfodiesterazy 4 (PDE4), POChP*

### **Summary**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive disease resulting in systemic complications and disability. In spite of high effectiveness of currently used drugs, treatment effects are not fully satisfying. Progression of the disease still cannot be influenced. Search for new anti-inflammatory and disease-modifying drugs is a current direction in COPD treatment. Roflumilast is a II generation selective phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor with proven efficacy both in monotherapy and combination treatment, registered for treatment of severe COPD. *Geriatrics 2010; 4: 199-202.*

*Keywords: roflumilast, phosphodiesterases, phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors, COPD*

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest jedną z najważniejszych przyczyn zgonów na świecie a liczba chorych sukcesywnie rośnie. Postępujący charakter choroby sprawia, że choć poddaje się ona leczeniu, znacząco wpływa na jakość życia i jest częstą przyczyną niepełnosprawności.

Ostatnie lata przyniosły duże wieloośrodkowe badania – TORCH, INSPIRE I UPLIFT, które stały się podstawą do opracowania kilku aktualnie obowiązujących strategii terapeutycznych. Wykazano skuteczność długodziałających wziewnych  $\beta_2$ -mimetyków, leków przeciwocholinergicznym, wziewnych glikokortykosteroidów (GKS) oraz skojarzonego leczenia  $\beta_2$ -mimetykiem i GKS wziewnym. Zaobserwowano poprawę jakości życia, poprawę czynności płuc, zmniejszenie częstości zaostrzeń oraz zmniejszenie

umieralności. Nadal brak jednak silnych dowodów na wpływ takiego leczenia na progresję POChP, wyrażony zahamowaniem utraty FEV<sub>1</sub>. Jedynie badanie TORCH dowiodło takiej skuteczności leczenia skojarzonego.

Pomimo dokonanych postępów, efekty leczenia pacjentów z POChP nie są więc w pełni zadowalające. Choć POChP poddaje się leczeniu, to aktualnie stosowane leki działają głównie objawowo i żaden z nich nie jest w stanie zahamować postępującego spadku FEV<sub>1</sub>. Zapalenie w POChP szczególnie trudno poddaje się leczeniu glikokortykosteroidami. Istnieje więc silna potrzeba udoskonalania dotychczasowych metod terapii oraz wprowadzania nowych leków przeciwzapalnych i modyfikujących przebieg choroby.

Poszukiwania nowych leków przeciwzapalnych koncentrują się w ostatnich latach na inhibitorach

fosfodiesterazy 4. Fosfodiesterazy (PDE) są rodziną enzymów, które katalizują hydrolizę cAMP i cGMP do monofosforanów w komórkach prozapalnych. Inhibitory PDE, zwiększając wewnątrzkomórkowe stężenie cAMP hamują aktywność prozapalną komórek, modyfikując produkcję mediatorów zapalnych, różnicowanie i apoptozę komórek, migrację komórek do miejsca zapalenia, produkcję IgE. Opisano 11 rodzin tych enzymów, w komórkach odpowiedzialnych za proces zapalny w astmie i POChP szczególnie duża jest aktywność PDE4 i 7. Teofilina – nieselektywny inhibitor fosfodiesteraz o udowodnionym działaniu przeciwzapalnym i bronchodylatacyjnym jest od kilkudziesięciu lat z powodzeniem stosowana w leczeniu astmy i POChP. Jednak wąski indeks terapeutyczny i potencjalne interakcje stanowią o dużym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Wprowadzenie selektywnych inhibitorów izoenzymu 4 przypuszczalnie pozwoliłoby zwiększyć bezpieczeństwo i komfort stosowania leków tej grupy [1-4].

Zaliczany do I generacji prototyp selektywnych inhibitorów PDE4 rolipram wykazuje efekt przeciwzapalny i immunomodulujący. Hamuje zapalenie neutrofilowe i eozynofilowe, uwalnianie cytokin z limfocytów Th, komórek nabłonka dróg oddechowych, bazoili, monocytów, makrofagów, uwalnianie GM-CSF z komórek mięśniówki gładkiej, powoduje rozkurcz mięśni gładkich dróg oddechowych. Jego stosowanie, zwłaszcza długotrwałe, uniemożliwia jednak wysoki odsetek działań niepożądanych takich jak nudności i wymioty. Przez lata wysiłki uczonych koncentrowały się na wynalezieniu selektywnego inhibitora PDE pozbawionego tych działań ubocznych. [5,6]

Spśród obecnie dostępnych inhibitorów fosfodiesteraz II generacji najwyższą selektywność w kierunku PDE4 i duży profil bezpieczeństwa wykazuje roflumilast. W badaniach *in vitro* i badaniach na zwierzętach roflumilast zmniejsza akumulację eozynofili i komórek przewlekłego zapalenia, hamuje odkładanie podnabłonkowego kolagenu, pogrubianie nabłonka dróg oddechowych, hyperplazję komórek kubkowych, zmniejsza nadreaktywność oskrzeli. Potwierdzenie tych właściwości w praktyce klinicznej otworzyłoby nowy kierunek w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych dróg oddechowych, umożliwiając wpływ na ich naturalny przebieg – remodelling dróg oddechowych i postępujący spadek wydolności płuc [3,5,6].

Choć wykazano, że inhibitory PDE4 hamują proces zapalny w drogach oddechowych, długo nie było

wiadomo, czy zmniejszają częstość zaostrzeń POChP. Calverley i wsp. zadali sobie pytanie czy u chorych na POChP ze znacznym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe oraz z nasilonymi objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli i z  $\geq 1$  zaostrzeniem choroby w ciągu ostatniego roku zastosowanie roflumilastu, w porównaniu z placebo, zwiększa FEV<sub>1</sub> oceniane przed inhalacją leku rozkurczającego oskrzela, zmniejsza częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń. M2-124 i M2-125 to dwa wielośrodkiowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badania. Łącznie zakwalifikowano do nich 3091 chorych, z których po 4-tygodniowym okresie wstępnym przyjmowania placebo, 1537 otrzymało roflumilast w dawce 500 µg a 1554 - placebo. Okres obserwacji wynosił 52 tygodnie. Chorzy mogli dodatkowo przyjmować SABA, LABA i krótkodziałające leki antycholinergiczne, ale nie GKS wziewne, długodziałające leki antycholinergiczne i teofilinę.

Przyjmowania roflumilastu lub placebo zaprzestało 35% badanych w grupie roflumilastu i 31% w grupie placebo, z czego w ciągu pierwszych 12 tygodni więcej chorych z grupy roflumilastu. W grupie przyjmującej roflumilast, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono większą poprawę FEV<sub>1</sub> mierzonego przed inhalacją leku rozkurczającego oskrzela (średnio o 48 ml) i po inhalacji (średnio o 55 ml) oraz mniejszą o 17% częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP, a także dłuższy czas do wystąpienia pierwszego i drugiego zaostrzenia (HR 0,89 i HR 0,79). Zaobserwowano nieznacznie większą redukcję nasilenia duszności (w skali TDI różnica 0,3 pkt, brak różnic w skali EQ-5D). Roflumilast częściej powodował zdarzenia niepożądane, głównie nudności, biegunkę i ból głowy (67% w grupie roflumilastu i 62% w grupie placebo); także zaprzestanie przyjmowania leku z powodu działań niepożądanych było częstsze w grupie roflumilastu (14% vs 11%). Natomiast częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna (19% w grupie roflumilastu i 22% w grupie placebo). W czasie trwania badania zmarło 84 pacjentów a odsetek zgonów i czas do wystąpienia zgonu były podobne w obu grupach. Średnia zmiana stężenia CRP w stosunku do wartości wyjściowej nie różniła się istotnie w obu grupach. W grupie przyjmującej roflumilast częściej występował ubytek masy ciała (o 2,09 kg vs przyrost o 0,08 kg), którego przyczyna jak dotąd pozostaje nieznana [7,8].

Podobnych wniosków dostarcza badanie przeprowadzone przez Rabe i wsp. na grupie 1411 pacjentów

z POChP. Po 24 tygodniach stosowania roflumilastu w dawce 500 lub 250 µg/dobę wartość FEV<sub>1</sub> po przyjęciu leku rozszerzającego oskrzela wzrosła odpowiednio o 97 ml lub 74 ml w porównaniu z placebo, bez leku rozszerzającego oskrzela odpowiednio o 88 ml lub 64 ml. Znaczną poprawę parametrów spirometrycznych zaobserwowano zarówno w grupie umiarkowanej jak i ciężkiej POChP. Godny uwagi jest też fakt, że poprawa utrzymywała się również po odstawieniu leku. W grupie leczonej roflumilastem odnotowano mniejszą o 34% częstość zaostrzeń. Częstość wszystkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem wyniosła 4% w grupie placebo, 8% w grupie leczonej roflumilastem 250 µg i 17% w grupie leczonej roflumilastem 500 µg. Biegunka – najczęściej obserwowany efekt niepożądany – wystąpiła u 6% leczonych dawką 500µg roflumilastu. Liczba pacjentów, którzy zaprzestali leczenia z powodu działań niepożądanych była porównywalna we wszystkich grupach (4% w grupie placebo, 5% w grupie roflumilastu 250 µg i 6% w grupie roflumilastu 500 µg) [9].

Szczególne trudności wiążą się z leczeniem chorych na umiarkowaną i ciężką postacią POChP. Prowadzone przez Fabbriego i wsp. badania kliniczne miały dać odpowiedź na pytanie czy dodanie roflumilastu do długodziałających leków bronchodylatacyjnych wywiera korzystny efekt u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią POChP. 1106 pacjentów po 4-tygodniowym okresie wstępnym przyjmowania placebo zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących p.o. 1 x dz. placebo lub 500 µg roflumilastu. W badaniu M2-127 roflumilast dodano do salmeterolu, w M2-128 do tiotropium. FEV<sub>1</sub> u chorych wynosiła 40-70% wn., ale w badaniu z tiotropium chorzy mieli większe dolegliwości i objawy zapalenia oskrzeli. Okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie. W tym czasie chorzy nie mogli stosować wziewnych GKS, krótkodziałających leków antycholinergicznym, innych długodziałających leków rozkurczających oskrzela ani innych leków stosowanych w chorobach układu oddechowego.

U pacjentów otrzymujących roflumilast, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono poprawę FEV<sub>1</sub> mierzonej przed inhalacją leku rozkurczającego oskrzela (o 49 ml wśród otrzymujących salmeterol oraz o 80 ml wśród otrzymujących tiotropium) i po inhalacji (odpowiednio o 60 i 81 ml). Zaobserwowano zmniejszenie odsetka chorych, u których wystąpiło jakiegokolwiek zaostrzenie POChP (odpowiednio 18% i 25%) i podobną częstość występowania zaostrzeń

choroby w przeliczeniu na pacjenta na rok. Wśród leczonych tiotropium dodanie roflumilastu wiązało się ze zmniejszeniem nasilenia duszności (średnio o 0,4 pkt w skali TDI i o 2,6 pkt wg SOBQ) i zapotrzebowania na leki doraźne (średnio o 0,51 inhalacji/d). W obu badaniach częściej występowały zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem roflumilastu, najczęściej biegunka, nudności, utrata masy ciała, oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania przyjmowania ocenianego leku. Pomimo właściwości przeciwwzapalnych roflumilast nie wpłynął na ogólnoustrojową reakcję zapalną wyrażoną stężeniem CRP w osoczu.

Z przytoczonych badań jasno wynika, że u pacjentów leczonych salmeterolem lub tiotropium dodanie roflumilastu w porównaniu z placebo przyniosło poprawę czynności płuc, nie zmniejszyło częstości jakiegokolwiek zaostrzeń, ale zmniejszyło odsetek chorych, u których wystąpiło jakiegokolwiek zaostrzenie. Według autorów badań roflumilast może się stać ważnym lekiem dla tej grupy chorych [10].

Niewątpliwą zaletą roflumilastu jest bezpieczeństwo stosowania i korzystny profil interakcji z innymi lekami, brak wpływu na farmakokinetykę salbutamolu i prednizolonu. Nie bez znaczenia jest również wygodna – doustna postać leku do stosowania 1 x na dobę, sprzyjająca systematycznemu jego przyjmowaniu.

Niekwestionowaną wartością przedstawionych badań stanowi fakt, że włączono do nich pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią POChP, przewlekłym zapaleniem oskrzeli i częstymi zaostrzeniami w wywiadach. Wydaje się uzasadnione, że w tej grupie chorych można oczekiwać największych korzyści leczenia przeciwwzapalnego i jego opłacalności poprzez zapobieganie hospitalizacjom. Poprzez hamujący wpływ na aktywację neutrofilii oraz produkcję cytokin i chemokin inhibitory PDE4 mogą potencjalnie wywierać silniejsze działanie przeciwwzapalne od GKS, brak jednak danych klinicznych, które pozwoliłyby potwierdzić tę hipotezę, ponieważ jak dotąd nie przeprowadzono badań porównujących bezpośrednio aktywność przeciwwzapalną roflumilastu i GKS oraz ich wpływ na redukcję zaostrzeń w POChP. Trudno więc jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie czy inhibitory PDE4 mogą być równoważną alternatywą dla wziewnych GKS w leczeniu przeciwwzapalnym. Obiecujące są natomiast wyniki prób skojarzonego zastosowania wziewnych GKS i roflumilastu. Z uwagi na ich odmienny mechanizm działania przeciwwzapalnego to połączenie wydaje się być szczególnie korzystne,

zwłaszcza u chorych z ciężką postacią POChP oraz przy braku skuteczności GKS wziewnych [7,11].

W świetle przytoczonych doniesień inhibitory fosfodiesterazy typu 4 mogą okazać się przełomem w leczeniu POChP. Szczególne nadzieje wiąże się z prawdopodobnym wpływem tych leków na remodelling dróg oddechowych, a co za tym idzie, na przebieg choroby. Niezbędne są jednak dalsze, długofalowe obserwacje. Ponadto we wszystkich grupach badanych częstość działań niepożądanych w okresie obserwacji była wyższa w grupie roflumilastu niż w grupie placebo. Nie wiadomo czy długoterminowe stosowanie leku nie ujawniło by nieprzewidzianych dotąd konsekwencji. Rosnąca liczba chorych skłania do poszukiwania nowych strategii terapeutycznych jednak, z uwagi na istnienie różnorodnych fenotypów POChP inhibitory PDE4 mogą okazać się lekami nie dla wszystkich pacjentów. Nie wolno też zapomnieć, że obserwowana w badaniach klinicznych poprawa parametrów spirometrycznych nie zawsze niesie za sobą implikacje kliniczne. Wprowadzenie leku na rynek przyniesie nowe obserwacje i pozwoli w najbliższych latach pełniej określić docelową grupę pacjentów i jego miejsce w terapii. Przyszłość leczenia POChP to terapia skojarzona. Nie ustalono jednoznacznie czy dodanie

roflumilastu do GKS+LABA lub tiotropium zmniejszy liczbę zaostrzeń, wydaje się jednak, że lek ten może być z powodzeniem stosowany w połączeniu z lekami bronchodylatacyjnymi. Daje to nadzieję pacjentom, cierpiącym zwłaszcza z powodu ciężkiej postaci choroby, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło zadowalających efektów. W świetle dostępnych badań stosowanie roflumilastu wydaje się być szczególnie korzystne u chorych z ciężką i bardzo ciężką postacią choroby. W lipcu 2010 roku lek uzyskał rejestrację do stosowania u dorosłych w leczeniu podtrzymującym ciężkiej POChP ( $FEV_1$  po podaniu leku rozszerzającego oskrzela <50% wartości należnej) z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli, z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie, jako uzupełnienie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela [12].

Roflumilast może okazać się nową ceną możliwością w terapii POChP.

Adres korespondencyjny:  
Zakład Medycyny Rodzinnej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Narutowicza 60; 90-153 Łódź  
Tel.: (+48 42) 678 72 10  
E-mail: justynagawrys@gmail.com

## Piśmiennictwo

- Schmidt M. Miejsce teofiliny i inhibitorów fosfodiesterazy 4 (PDE4) w leczeniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Terapia* 2008;XVI(9):90-3.
- Jones NA, Leport M, Holand T, Vos T, Morgan M, Fink M, et al. Phosphodiesterase (PDE) 7 in inflammatory cells from patients with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:60-8.
- Wollin L, Bundschuh DS, Wohlsen A, Marx D, Beume R. Inhibition of airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation by roflumilast and other PDE4 inhibitors *Pulm Pharmacol Therap* 2006;19:343-52.
- Boswell-Smith V, Cazzola M, Page CP. Are phosphodiesterase 4 inhibitors just more theophylline? *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1237-43.
- Chung KF. Phosphodiesterase inhibitors in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2006;533:110-7.
- Cortijo J, Iranzo A, Milara X, et al. Roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, alleviates bleomycin – induced lung injury. *Br J Pharmacol* 2009;156:534-54.
- Calverley PMA, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, for the M2-124 and M2-125 study groups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
- Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bedenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:154-61.
- Rabe KF, Bateman ED, O'Donnel D, Witte S, Bredenbröcker D, Bethke TD. Roflumilast - an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:563-71.
- Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al., for the M2-127 and M2-128 study groups. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703.
- Calverley PMA, Martinez FJ, Goehring UM, Rennard SI. Defining patient populations in COPD: experience with roflumilast. 7<sup>th</sup> International Multidisciplinary Conference on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD7) Birmingham, UK, 30.06. – 2.07.2010. (Poster 48)
- Nycomed GmbH. Charakterystyka produktu leczniczego <http://www.ema.europa.eu>