

Roflumilast (Daxas) – nový lék v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci

Vladimír Vondra

Plicní a alergologické oddělení, Praha

Roflumilast (Daxas) je nový protizánětlivý lék, který inhibicí fosfodiesterasy4 (PDE4) zlepšuje nitrobuněčný cyklický adenosinmonofosfát (CAMP) a tím ochraňuje proti zánětu a remodelaci dýchacích cest u chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN). Jsou uvedeny experimentální a dlouhodobé multicentrické studie s roflumilastem a porovnání s placebem, roflumilastem plus salmeterol nebo roflumilastem plus tiotropium trvající 24–52 týdnů. Roflumilast statisticky významně zlepšoval parametry ve všech studiích u nemocných se středně těžkou a těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí. Ve studiích byli zahrnuti nemocní se středně těžkou až těžkou CHOPN bronchitického typu s anamnézou exacerpace CHOPN, věk nad 40 let. Byly zvýšeny hodnoty plicních funkcí před i po inhalaci bronchodilatancia, snížen počet exacerbací, prodloužen čas do vzniku exacerpace, zlepšena skóre dušnosti a kvalita života. Hlavní nežádoucí události při léčbě byly průjem (6–9 %) a úbytek na váze (6–12 %), které se po několika týdnech upravily. Roflumilast je významným přínosem v prevenci exacerpace CHOPN a zlepšuje prognózu nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí bronchitického typu s exacerbacemi.

Klíčová slova: roflumilast, chronická obstrukční plicní nemoc.

Roflumilast (Daxas) – new treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Roflumilast is the new anti-inflammatory drug which acts through the selective inhibition of phosphodiesterase4 (PDE4). This inhibition increases intracellular cyclic adenosinmonophosphate (CAMP) which protects airway cells against inflammation and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). There are described experimental studies and long-term clinical studies comparing Roflumilast/placebo or Roflumilast plus salmeterol or thiotropium lasting 24–52 weeks. COPD subjects moderate to severe degree, bronchitis phenotype with exacerbation in history, age more than 40 years were included in studies. Roflumilast was significantly effective for number of COPD exacerbations, time to first exacerbation, dyspnea scores and quality of life. The main adverse event of Roflumilast was diarrhea (6–9 %), weight loss (6–12 %), diminished during several weeks. Roflumilast has significant contribution in prevention of COPD exacerbation and prognosis of bronchitis phenotype of chronic obstructive pulmonary disease with exacerbations.

Key words: Roflumilast, chronic obstructive pulmonary disease.

Prakt. lékař. 2012; 8(1): 7–10

Úvod

Po několika letech nemění se škály léků v prevenci exacerpace CHOPN je uváděn ve světě i u nás na trh nový lék roflumilast – Daxas (1, 2).

Exacerpace CHOPN je vždy závažnou událostí, bývá nejčastěji u těžkého a velmi těžkého stadia této nemoci a je často obtížně léčitelná. Exacerpace znamená také častou hospitalizaci, zhoršenou kvalitu života, větší riziko úmrtí i vyšší finanční náklady (3). V roce 2009 činily v České republice (ČR) měsíční náklady na exacerbovanou CHOPN 16 450 Kč, zatímco v kontrolní skupině 6 673 Kč, $p < 0,0001$ (12). V roce 2010 bylo v ČR v plicních ambulancích evidováno pro CHOPN 200 621 lidí, z toho 60 187 bylo ve stadiu těžkém nebo velmi těžkém a v uvedeném roce muži převažovali nad ženami 1,4krát (4). Na závažnost CHOPN v ČR ukazuje též 2 058 zemřelých, tj. 19,5 na 100 000 obyvatel v r. 2010 (5), nejvíce jich je s těžkým (III) a velmi těžkým (IV) stadiem CHOPN. U nich je pravděpodobnost vzniku exacerpace vyšší, i když chronická bronchitida je nezávislým faktorem, který zvyšuje riziko často se opakujících exacerbací (6).

Roflumilast se nyní stává dalším z léků rozšiřujících paletu prostředků proti exacerbaci a zhoršování prognózy CHOPN v ČR.

Roflumilast a jeho mechanismus účinku

V r. 1993 byl při screeningových studiích benzamidů definován roflumilast a posléze byl prokázán jeho vysoce selektivní inhibiční vliv na fosfodiesterasu₄ (PDE₄), v mikromolekulární koncentraci, přičemž jiné fosfodiesterasové izoenzymy netlumil (7). Metyl-xantin (teofylin) má na rozdíl od roflumilastu v milimolekulárních koncentracích jen slabý a neselektivní inhibiční účinek na PDE₄ při podávání v obvyklých terapeutických dávkách. Při zánětu, obstrukci a jejich rozvoji u CHOPN hrají zásadní úlohu buňky zánětu v dýchacích cestách (makrofágy, neutrofily, CD₈+T-lymfocyty). Vlivem inhlování škodlivin dochází ke stimulaci těchto buněk a k uvolnění prozánětlivých mediátorů, např. interleukinu nebo proteáz (elastázy, metaloproteinázy), které vyvolávají hypersekreci bronchiálního sekretu, destrukci alveolů, plicní fibrózu i systémový zánět. Bronchiální obstrukce

a její vystupňování je sekundárním projevem zánětu u CHOPN.

V klinické praxi CHOPN posuzujeme podle příznaků a tíže obstrukce, zánětu a efektu léčby. Podle zhoršení plicních funkcí se dělí CHOPN na stadia I až IV (lehké, střední, těžké, velmi těžké), podle aktivity na období stabilizované a exacerbované, nebo podle geneze na řadu typů (fenotypů), z nichž nejčastější jsou např. bronchitický typ CHOPN spojený s expektorací sekretu, nebo bez ní, CHOPN s častými exacerbacemi, CHOPN spojenou s astmatem.

Při zánětu u CHOPN je hlavním izoenzymem uvolňovaným z buněk zánětu a z buněk hladké svaloviny dýchacích cest zmíněná fosfodiesterasa₄. Při energetickém fosforylačním metabolismu v buňkách je odbouráván adenosintrifosfát adenyl-cyklázou na aktivní látku cyklický adenosinmonofosfát – CAMP (3, 5). Ten je rozkládán pomocí PDE₄ na neúčinný 5'adenozinmonofosfát. Cyklický AMP (CAMP) reguluje aktivitu buněk zánětu u CHOPN a zvýšení jeho koncentrací potlačuje imunitní a zánětlivou reakci imunokompetentních buněk.

Schéma 1 ukazuje, že zvýšení koncentrace CAMP lze dosáhnout inhibicí PDE₄ roflumilastem a tímto mechanismem příznivě ovlivnit CHOPN. Roflumilast zlepšuje mukociliární funkci průdušek, omezuje vznik fibrózy a emfyzému, remodelaci plicních cév a zánět způsobený oxidačním stresem. Tyto účinky roflumilastu byly potvrzeny v modelových studiích u zvířat.

Experimentální doklady účinku roflumilastu

U myši a dalších zvířat roflumilast snižuje hromadění neutrofilů v bronchoalveolární tekutině vzniklé účinkem tabákového kouře, brání vzniku emfyzému (8) a upravuje koncentrace proteinů v buňkách průdušinek. Roflumilast také obnovuje kmitání řasinek v lidských buňkách průdušek; u hlodavců působí proti vazivové a emfyzémové přestavbě plicní tkáně; u zvířat i lidí snižuje oxidační stres v plicích (9) a u hlodavců mírní vaskulární remodelaci v plicních tepénkách.

Klinické studie s roflumilastem

Důležitá jsou zjištění, že roflumilast nemá farmakokinetické interakce s léky používanými v léčbě CHOPN nebo u komorbidit CHOPN – citace č. 59–68 (Rabe 10). Roflumilast působí zmírnění bronchiální obstrukce sekundárně potlačením zánětu. První práce z let 2002–2005 prováděné u lidí se středně těžkou a těžkou CHOPN prokázaly, že roflumilast v jedné orální denní dávce 250 nebo 500 µg statisticky významně zvyšoval sekundovou hodnotu vitální kapacity (FEV₁) po inhalaci bronchodilatancia ve srovnání s placebem (např. 11). V dalším období byl roflumilast orálně podáván v jedné denní dávce 500 µg 24–52 týdnů trvajících multicentrických studiích u nemocných starších 40 let s těžkou a velmi těžkou CHOPN (1) nebo byl srovnáván s placebem, se salmeterolem nebo s tiotropiem (2).

Roční studie léčby CHOPN roflumilastem

Ve dvou studiích u nemocných s těžkou a velmi těžkou CHOPN (1) byl podáván 52 týdnů roflumilast (N 1 537) nebo placebo (N 1 554) ke stávající léčbě inhalačními beta₂-agonisty s dlouhodobým účinkem (51 %), beta₂-agonisty s krátkodobým účinkem (99 %) nebo anticholinergikem s krátkodobým účinkem (37 %), event. inhalačními kortikoidy (42 %). Hodnota FEV₁ před inhalací bronchodilatancia stoupla za rok léčby roflumilastem o 48 ml ve srovnání s placebem (p = 0,0001) a hodnota FEV₁ po inhalaci broncho-

Tabulka 1. Snižení počtu středně těžkých a těžkých exacerbací CHOPN spojených s chronickou bronchitidou při léčbě roflumilastem

	placebo	roflumilast	roflumilast/ placebo bez IKS	roflumilast/ placebo s IKS	LABA + placebo	LABA + roflumilast
Průměrný počet exacerbací u nemocného za rok	1,37	1,14	0,391	0,608	1,55	1,23
Procenta poklesu		-16,9	-15,5	-30,2	-14,6	-20,7
Statistický rozdíl (p)		0,0003	0,310	0,001	0,0387	0,0011
Literatura	Calverley (1)		Rennard (15)		Hanania (14)	

IKS – inhalační kortikosteroid, LABA – beta₂-agonista s dlouhodobým účinkem

dilatancia stoupla o 55 ml (změna proti placebu p = 0,0001).

Čas do první exacerbase CHOPN při léčbě roflumilastem byl 80 dnů, u skupiny s placebem 71 dnů (p = 0,01), průměrná spotřeba orálních kortikoidů a antibiotik u nemocného za rok: roflumilast 1,13, placebo 1,35 (p = 0,0003). Skóre dušnosti byla významně lepší po léčbě roflumilastem než při placebu (0,7/0,4, p = 0,0009). C reaktivní protein, čas do vzniku úmrtí, skóre kvality života a kardiovaskulární příhody se mezi skupinami roflumilast a placebo nelišila. Počet středních a těžkých exacerbací se léčbou snížil o 17 % (roflumilast 1,14, placebo 1,37, p = 0,0003). Procento nežádoucích reakcí bylo ve skupině roflumilast mírně vyšší (67 %) než ve skupině placebo (62 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem byl průjem, ve skupině roflumilast v 8,5 %, u skupiny placebo ve 3 %. Průměrný pokles váhy (nejčastěji u osob s BM indexem > 30) za prvních 6 měsíců léčby roflumilastem byl 2,1 kg a roční rozdíl váhového úbytku skupin roflumilast a placebo byl 2,2 kg. Ve skupině roflumilast přerušilo léčbu 14 % nemocných pro nežádoucí účinky, u skupiny placebo 12 %.

Studie 24týdenní léčby CHOPN roflumilastem

V obdobně definované skupině nemocných s CHOPN jako v předchozích studiích (1) se cíl dalších dvou soustředil na účinek roflumilastu nebo placebo souběžně podávaných se salmeterolem nebo tiotropiem (2). Studie byly zaměřeny hlavně na ovlivnění plicních funkcí, bezpečnost a snášenlivost roflumilastu u střední, těžké a velmi těžké CHOPN.

V nynějších studiích bylo zvýšení plicních funkcí významné (FEV₁ a FVC), obdobně za 1 měsíc a přetrvávalo v průběhu půlročního léčení 500 µg orální denní dávkou roflumilastu.

Ke zvýšení FEV₁ o 49 ml (p < 0,0001) došlo po kombinaci salmeterolu s placebem, po salmeterolu s roflumilastem o 60 ml (p < 0,0001). Zvýšení FEV₁ bylo dosaženo před i po inhalaci

bronchodilatancia s krátkodobým účinkem. Ve studii s tiotropiem + placebo bylo zvýšení FEV₁ 80 ml (p < 0,0001), tiotropiem + roflumilastem 81 ml (p < 0,0001). Roflumilast kladně a statisticky významně zlepšil skóre dušnosti, kvalitu života a spotřebu akutně používaných bronchodilancií, jestliže byl přidán k tiotropiu. Také při půlroční léčbě roflumilastem byl statisticky nevýznamně vyšší počet nežádoucích reakcí (salmeterol + roflumilast 63 %, salmeterol + placebo 59 %, tiotropium + roflumilast 46 %, tiotropium + placebo 41 %) a opět nejčastějšími byly ztráta na váze a průjem, větší při přidání roflumilastu proti skupině s placebem (9 %/1 %, 6 %/1 %, 8 %/3 %, 9 %/1 %). Pokles hmotnosti při kombinaci roflumilast + salmeterol byl 2 kg, u kombinace roflumilast + tiotropium 1,8 kg.

Ve všech uvedených studiích nebyly k léčbě CHOPN používány teofylinové léky, jiná souběžná léčba CHOPN a komorbidit byla ponechána.

Ze studií s roflumilastem vyplynulo, že lék snižuje počet exacerbací CHOPN (viz tabulka 1).

Nežádoucí účinky roflumilastu

Ze všech léčených roflumilastem byly zaznamenány nežádoucí účinky u 16 %, při srovnání s placebem u 5 %, nejčastějšími byly průjem (5,9 %), snížení hmotnosti (3,4 %), bolesti břicha (1,9 %), bolest hlavy (1,7 %). Potíže většinou během prvních týdnů léčby vymizí, váha se obvykle vrací na původní do tří měsíců, je potřeba ji pravidelně kontrolovat. Průjmy bývají lehké až střední, jen u 0,2 % byly zaznamenány závažné průběhy průjmů a z nich jen 2,5 % užívajících roflumilast léčbu přerušilo (u placebo 0,8 %). Pro všechny gastrointestinální potíže byla přerušena léčba 500 µg roflumilastu v 5,1 %, ve skupině s placebem v 0,8 %. Mezi méně časté nežádoucí reakce patří hypersenzitivita, úzkost, tremor, vertigo, palpitace, svalové potíže. Všechny závažné nežádoucí příhody při léčbě roflumilastem (v 13,5 %) se téměř nelišily od skupin s placebem (v 14,2 %). Žádné úmrtí v průběhu léčby roflumilastem

nebylo v přímé souvislosti s léčbou tímto lékem. Při léčbě roflumilastem bylo zaznamenáno 1,5 % úmrtí, ve skupině placeba 1,6 % z příčin: zhoršení CHOPN, pneumonie, srdeční, respirační selhání, náhlá smrt. K vzácným nežádoucím příhodám patří deprese, nervozita, gynekomastie, infekce horních dýchacích cest, zácpa, změny jaterních funkcí a zvýšení kreatinfosfokinázy. Je správné nemocné sledovat pro možné neuropsychické poruchy, protože se v průběhu klinických studií vyskytly dva sebevražedné pokusy (bez přímé souvislosti s léčbou roflumilastem), jedna dokonaná sebevražda při léčbě a dvě sebevraždy za více než 20 dnů po ukončení léčby.

Indikace, kontraindikace a dávky roflumilastu

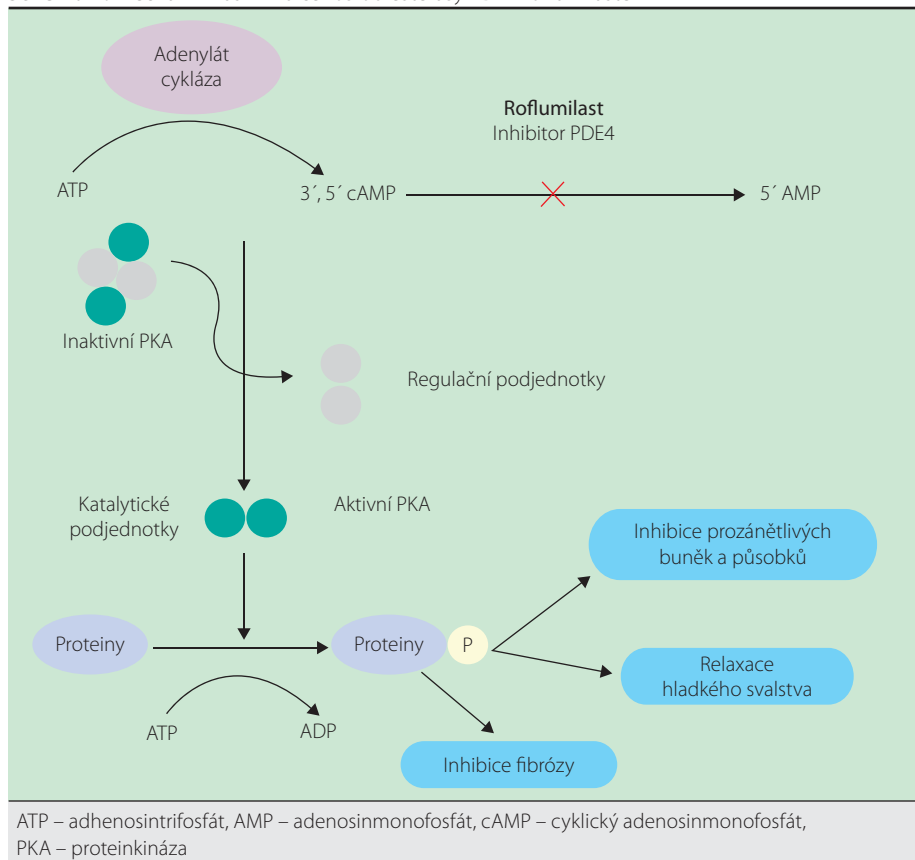
Hlavní indikací je CHOPN těžkého a velmi těžkého stadia s častými exacerbacemi v anamnéze (1). Poslední doporučení GOLD (Globální strategie diagnostiky, léčby a prevence CHOPN) z prosince 2011 vychází z publikací o roflumilastu z r. 2010. Roflumilast v GOLD je hodnocen stupněm důkazu A (13), neboť snižuje počet středních a těžkých exacerbací u těžké a velmi těžké CHOPN s anamnézou exacerbací o 15–20 %, je účinný při přidání k léčbě inhalačními bronchodilatačními léky s dlouhodobým účinkem (salmeterol, tiotropium), protože zvyšuje hodnotu sekundové vitální kapacity.

V České republice platí indikační omezení roflumilastu dle Státního úřadu pro kontrolu léčiv ze dne 22. 11. 2011 takto:

Roflumilast je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění dospělým s diagnózou těžká CHOPN (stadium III, s možností pokračovat v hrazené léčbě po progresi do stadia IV) spojenou s chronickou bronchitidou, kteří dodržují zákaz kouření a současně splňují následující kritéria: FEV_1 po podání bronchodilatacia dosahuje méně než 50 % náležité hodnoty a mají alespoň 2 exacerbace/rok v anamnéze před nasazením léčby roflumilastem. Léčba není nadále hrazena, pokud během ní dojde ke zvýšení počtu exacerbací. Rovněž roflumilast není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v kombinaci s léčivými přípravky s obsahem inhalačního kortikosteroidu (včetně fixní kombinace LABA a IKS). Specializacemi pro indikaci roflumilastu je obor pneumologie a ftizeologie a dětská pneumologie.

I když názor na příznivý účinek přidání roflumilastu k inhalačním kortikoidům u CHOPN je v GOLD posuzován zdrženlivě (13), objevují se práce, které dokazují výhodnost kombinace roflumilastu s inhalačními korti-

Schéma 1. Mechanismus inhibice fosfodiesterasy PDE4 roflumilastem



koidy, jestliže je CHOPN spojena s exacerbací chronické bronchitidy (15). Indikaci roflumilastu určí pneumolog na podkladě stanovení tíže CHOPN, anamnéze exacerbací, komorbidit a konkomitantní léčby.

Britská agentura National Institut for Health and Clinical Excellence v lednu 2012 posuzovala nákladovou efektivitu léčby roflumilastem, který je používán v léčbě těžké a velmi těžké CHOPN v dvoj nebo trojkombinaci léku. Zpráva konstatuje, že dosud nebyl poskytnut dostatek přímých důkazů efektivity použití tohoto léku (16).

Roflumilast není doporučován u závažných poruch imunity vzniklých z různých příčin, u srdečního městnání 3. a 4. stupně. Relativní kontraindikací jsou psychické poruchy, např. deprese. V případech psychických poruch se sebevražedným chováním by neměl být roflumilast předepisován a v případě vzniku psychických problémů v průběhu této léčby vyšetřen psychiatrem. Ostatní relativní kontraindikace jsou ojedinělé a méně závažné.

Dávku 500 µg v jedné tabletě je možno podávat v kterékoli denní době nezávisle na jídle a věku.

Interakce s jinými léky jsou většinou nevýznamné, potencování účinku s teofylinem nebylo prokázáno, proto není při léčbě roflumilastem teofylin doporučován, neboť lze předpokládat

riziko zvýšeného výskytu nežádoucích nežádoucích potíží. Pokud jde o nemocné, kteří mají gastrointestinální potíže v anamnéze, měli by být informováni při léčbě roflumilastem o možnosti zvýraznění těchto potíží. Při preskripci léku nemocným, kteří nemají žádné kontraindikace, je nutná informace o vedlejších účincích. V případě průjmů je správné vést nemocné k nepřerušování léčby, doporučit úpravu dietního režimu, zvážit léčbu imodiem, event. aplikovat roflumilast obden, nebo snížit denní dávku na 250 µg.

Perspektivně lze očekávat další vývoj léku typu benzamidů, které budou aplikovány inhalačně.

Podrobné informace o roflumilastu (Daxas) jsou na <http://www.ema.europa.eu>.

Závěr

- Roflumilast (Daxas) je unikátní protizánětlivý lék těžkých forem chronické obstrukční plicní nemoci, speciální indikací je prevence a léčba CHOPN s častými exacerbacemi spojenými s kašlem a zvýšenou tvorbou sputa (bronchitická forma CHOPN).
- Protizánětlivý účinek roflumilastu je způsoben bloádou fosfodiesterasy₄, což vede ke zvýšení nitro-buněčné koncentrace cyklického adenosinmonofosfátu a tím ke zlepšení protizánětlivé aktivity

buněk, které se účastní zánětu u CHOPN. Tlumením zánětu roflumilastem se dosáhne sekundárního bronchodilatačního účinku již po jednoměsíční léčbě v obvyklé terapeutické dávce 500 µg jedenkrát denně.

- Interakce roflumilastu s jinými léky používanými u CHOPN a komorbidit při CHOPN je většinou nevýznamná. Mezi nejčastějšími nežádoucími účinky jsou gastrointestinální potíže, které většinou bez přerušení léčby ustoupí po několika týdnech.
- Roflumilast významně rozšiřuje možnosti prevence exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci.

Literatura

1. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic COPD: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685–694.
2. Fabbri LM, Calverley PMA, Izquiero-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate – to – severe COPD treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 695–703.
3. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman SP, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with COPD. *Thorax* 2005; 60: 925–931.
4. ÚZIS ČR: Aktuální informace č. 30/2010. Činnost oboru pneumologie a phtiseologie v roce 2010.
5. Český statistický úřad: Zemřelí podle podrobného seznamu příčin smrti, pohlaví a věku v roce 2010: G. 05. 01. 2011.
6. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; 135: 975–982.
7. Hatzelmann A, Schudt C. Anti-inflammatory and immunomodulatory potential of the novel PDE₄ inhibitor roflumilast in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297(1): 267–279.
8. Martorana PA, Beume R, Lucattelli M, et al. Roflumilast fully prevents emphysema in mice chronically exposed to cigarette smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 848–853.
9. Saenz MJ, Cortijo J, Taha MA, et al. Roflumilast inhibits leukocyte-endothelial molecules interaction, expression of adhesion molecules and micro vascular permeability. *Br J Pharmacol* 2007; 152: 481–492.
10. Rabe KF. Roflumilast for the treatment of COPD. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4: 543–555.
11. Bredenbroeker D, Syed J, Leichtl S, et al. Roflumilast a new orally active, selective in the treatment of COPD. *Eur Respir J* 2002; 20: 374.
12. Skoupá J, Bláhová M, Kašák V, et al. Studie BURDEN (Burden and Quality of Life in COPD exacerbation). *Farmakoekonomika* 2010; 1: 34–36.
13. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Updated December 2011 (www.gold-copd.org).
14. Hanania NA, Brose M, Larson T, et al. Efficacy of roflumilast in patients receiving concomitant treatment for COPD over twelve months. *Am J Respir Crit Med* 2010; 181: A 4435.
15. Rennard SI. Exacerbation reduction by roflumilast-importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir. Research* 2011; 12: 18–28.
16. Roflumilast for the management of severe chronic obstructive pulmonary disease. NHS. <http://publications.nice.org.uk/roflumilast-for-the-management-of-severe-chronic-obstructive-pulmonary-disease-ta244>.

Článek přijat redakcí 9. 12. 2011

Článek přijat k publikaci 10. 1. 2012

prof. MUDr. Vladimír Vondra, DrSc.

*Pneumologické a alergologické oddělení
Kartouzská 6, 150 00 Praha 5
v.vondra@volny.cz*

Roflumilast (Daxas) – nový lék v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci

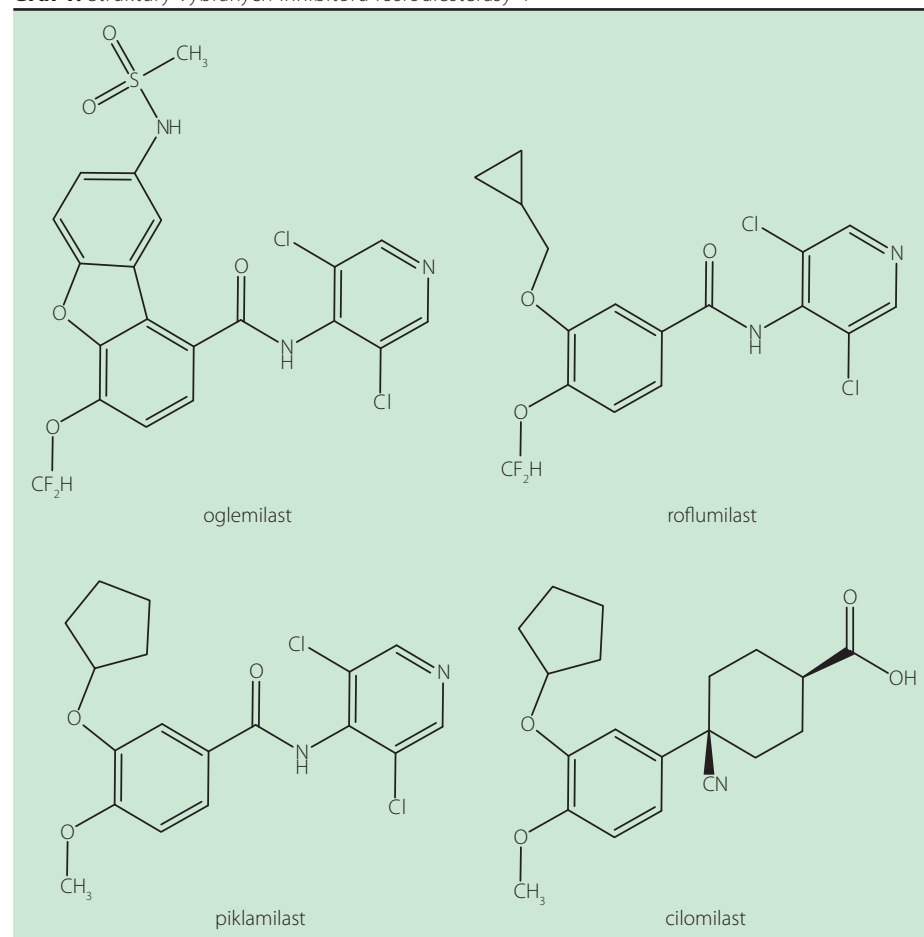
Komentář ke článku (Prakt. lékař. 2012; 8(1): 7–10)

Martin Doležal

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Prakt. lékař. 2012; 8(1): 11

Graf 1. Struktury vybraných inhibitorů fosfodiesterasy 4



V léčbě chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) se tradičně používají bronchodilatátory, jako jsou antagonisté muskarinových receptorů M_3 (ipratropium-bromid, oxitropium, tiotropium), agonisté β_2 -adrenergických receptorů (např. orciprenalin, salbutamol) a rovněž dimethylxanthiny (v relativně vysokých dávkách teofylin) jako neselektivní inhibitory fosfodiesterasy (PDE_3 a PDE_4). Významné místo v terapii CHOPN mají inhalační kortikoidy (např. beklomethason-dipropionát, 17-beklo-methason-monopropionát, flunisolid, triamcinolon-acetonid, budesonid, flutikason-propionát, mometason-furoát či ciclesonid). Často se používají různé kombinace účinných látek z různých chemických skupin.

V polovině devadesátých let minulého století bylo klasifikováno sedm druhů isoenzymů PDE , v současnosti je známo již nejméně 11 těchto isoenzymů, které hrají zásadní roli při degradaci cAMP a cGMP. Jednotlivé isoformy PDE se vyskytují v nejrůznějších tkáních, nepřekvapuje tedy, že inhibitory PDE mají široké terapeutické uplatnění, příkladem jsou vinpocetin (inhibuje PDE_1), sildenafil, tadalafil, vardenafil (PDE_5), zaprinast (PDE_6) či papaverin (PDE_{10}). Protože isoenzym PDE_4 je lokalizován v dýchacích cestách, je selektivní inhibice tohoto isoenzymu využívána v terapii astmatu, CHOPN a plicní hypertenze. Jen v období od 2000 do 2008 bylo registrováno více než 150 patentových přihlášek týkajících

se inhibitorů PDE_4 . Do této strukturně nové skupiny léčiv s novým mechanismem účinku byly vkládány velké naděje, které však dosud nebyly zcela naplněny. Od poloviny devadesátých let jsou intenzivně studovány selektivní inhibitory PDE_4 charakteru benzamidů, mezi které patří např. oglemilast (indická společnost Glenmark v roce 2010 pozastavila jeho další vývoj), roflumilast (patentován 1995, Byk-Gulden) či piklamilast (patentován 1992, Rhone Poulenc Rorer). Strukturou mírně odlišná a zároveň chirální molekula cilomilastu (1993, GSK, ARIFLO®) byla vyvíjena téměř 20 let. V případě cilomilastu vedlejší účinky (nauzea, průjem, bolesti hlavy) a na druhé straně jen mírné zvýšení kvality života pacientů se odrazily v nízkém terapeutickém indexu tohoto léčiva.

Syntéza roflumilastu byla patentována 1995 a 1998 (Byk-Gulden). Chemicky je to 3-(cyklopropylmethoxy)-*N*-(3,5-dichlorpyridin-4-yl)-4-(difluormethoxy)benzamid. V EU byl roflumilast zaveden do klinické praxe (DAXAS®) v polovině roku 2010, o rok později byl uveden do praxe (DALIRESP®) i v USA.

Literatura

1. The Merck Index, 14th Edition, 2006 by Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.
2. Montana JG, Dyke HJ, Fox JG, Ray NC Phosphodiesterase 4 Inhibitors. In: Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development, Donald J. Abraham, David P. Rotella (Eds.), John Wiley & Sons, Inc., New York, 7th Edition, 2010; Vol. 5: 780–784.

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv,
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, UK v Praze,
Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové
dolezalm@faf.cuni.cz