



Dr n. med.
Andrzej Dymek

Dr n. med.
Lucyna Dymek

Centrum Medyczne
Lucyna Andrzej Dymek
Strzelce Opolskie

Leczenie przewlekłego kaszlu u dorosłych

- przegląd badań klinicznych

Treatment of chronic cough in adults- review of medical trials

S U M M A R Y

Recognition of the causes and treatment of chronic cough is a challenge for every physician due to the negative impact of this disease on quality of life, lack of a good diagnostic tools and limited therapeutic options.

The paper briefly presents terminology, epidemiology and an outline of the pathomechanism of chronic cough in the aspect of the action of a new generation of antitussive drugs.

New, non-opioid antitussive drugs, such as Gefapixant - being their precursor, blocking the P2X3 receptor on the vagus nerve are effective and have a good safety profile.

The results of the key studies COUGH-1 and COUGH-2 for the registration of Gefapixant were presented. The authors of this review participated in all clinical trials presented.

Rozpoznanie przyczyn i leczenie przewlekłego kaszlu stanowi wyzwanie dla każdego lekarza ze względu na negatywny wpływ tego schorzenia na wskaźniki jakości życia, brak dobrego warsztatu diagnostycznego oraz na ograniczone możliwości terapeutyczne.

W pracy przedstawiono skrótkowo terminologię, epidemiologię oraz zarys patomechanizmu przewlekłego kaszlu w aspekcie działania nowej generacji leków przeciwkaszlowych.

Nowe, nieopiodowe leki przeciwkaszlowe takie jak Gefapixant - będący ich prekursorem, blokujące receptor P2X3 na nerwie błędnym wykazują się skutecznością i dobrym profilem bezpieczeństwa.

Prezentowano wyniki kluczowych dla rejestracji Gefapixant-u badań COUGH-1 i COUGH-2.

We wszystkich przedstawianych badaniach klinicznych uczestniczyli autorzy tego przeglądu.

Dymek A.: Leczenie przewlekłego kaszlu u dorosłych - przegląd badań klinicznych. *Alergia*, 2023, 1; 34-35

Przewlekły kaszel (powyżej 8 tygodni u dorosłych) jest schorzeniem z którym spotyka się lekarz każdej specjalizacji dlatego,

że obejmuje od 9-33 % tej populacji (1)

Obecna kwalifikacja dzieli go na:

1. Kaszel oporny na leczenie (refractory cough) - w przebiegu innych chorób takich jak: zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych, astma, GERD
2. Kaszel o niewyjaśnionej przyczynie (unexplained cough) zwany dawniej kaszlem idiopatycznym. Dotyczy on 46% pacjentów z przewlekłym kaszlem (2)

Przewlekły kaszel wpływa znacząco na funkcje psychofizyczne i społeczne obniżając wskaźniki jakości życia. Kwestionariusz Leicester jest dobrym narzędziem diagnostycznym do zbadania tych zależności (3).

Możliwości terapeutyczne, które oferuje dostępna farmakoterapia w leczeniu kaszlu są niewielkie i niezadawalające.

Współczesna koncepcja patomechanizmu oparta jest na tezie, że przewlekły kaszel jest wynikiem jednoczesnej neurogennej stymulacji bodźców kaszlogennych egzo- i endogennych z różnych poziomów aferentnego unerwienia nerwu błędnego, głównie z obszaru gardła, krtani, płuc i przetyku (4).

Właśnie na tych bezmielinowych włóknach C nerwu błędnego zlokalizowane są kluczowe dla neurogennego zapalenia receptory P2X3, stymulowane przez mediator - ATP (adenosynotrójfosforan) na skutek bodźca kaszlogennego.

Słowa kluczowe:
przewlekły kaszel,
receptor P2X3,
gefapixant

Key words:
chronic cough, P2X3
receptor, gefapixant



Przegląd badań klinicznych

W ostatniej dekadzie są intensywnie badani antagoniści tego receptora (P2X3) w takich schorzeniach jak przewlekły kaszel , neuropatyczny ból, endometrioza i nadreaktywny pęcherz.

Badania kliniczne nad lekami, które stanowią nowe podejście terapeutyczne w leczeniu przewlekłego kaszlu rozpoczęła firma MSD - MERCK (cząsteczka Gefapixant).

Po kilku latach rozpoczęły się badania firmy SHIONOGI (Sivopixant) oraz BAYER (Eliopixant).

Wszystkie te badania były przeprowadzane również przez autorów tego artykułu.

Zakończono badania 3 fazy cząsteczki Gefapixant - COUGH 1 , COUGH 2 (5) których wyniki są kluczowe dla podjęcia decyzji rejestracyjnych przez FDA (Food and Drug Administration).

W badaniach tych uczestniczyło 2044 pacjentów z 17 krajów (156 ośrodków) cierpiących z powodu przewlekłego kaszlu trwającego średnio 11 lat.

W badaniu COUGH-1 730 pacjentów otrzymała Gefapixant 45 mg, 15 mg 2 x dziennie lub placebo.

W badaniu COUGH-2 1314 pacjentów otrzymała ten sam zestaw leków badanych.

Rezultaty badania zostały opublikowane przez The Lancet (5).

- Wykazały, że u pacjentów w badaniu COUGH -1 otrzymujących Gefapixant w dawce 45 mg 2 x dziennie nastąpiła redukcja wydarzeń kaszlowych w 24- godzinnym monitoringu o 18.5 % [95% CI 32.9-0.9]; p=0.041 w porównaniu do placebo , natomiast w badaniu COUGH - 2 o 14.6% [95% CI 26.1- 1.4]; p=0.031.
- Gefapixant w dawce 15 mg 2 x dziennie nie wykazał znamiennej redukcji wydarzeń kaszlowych w obu badaniach.

Realizując protokoły badań klinicznych zespoły badawcze korzystają z innowacyjnych rozwiązań technologicznych, które później często na trwałe są wykorzystane w ich rutynowej praktyce lekarskiej.

W ocenie nasilenia wydarzeń kaszlowych wykorzystano samoocenę pacjentów stosując klasyczną skalę analogowo - wizualną VAS oraz po raz pierwszy w historii badań klinicznych obiektywne narzędzie do całodobowego monitorowania kaszlu - kaszliemierz VitaloJAK .

Warunkiem włączenia do badań oraz randomizacji była wartość co najmniej 4 w 10 pkt skali VAS oraz określona liczba wydarzeń kaszlowych w zależności od badania w 24 - monitoringu kaszlowym przed randomizacją.

Ze zdarzeń niepożądanych w badaniach z Gefapixantem najczęściej pojawiały się przejściowe zaburzenia smaku o intensywności łagodnej, umiarkowanej takie jak ageusia, dysgeusia, hypogeusia, hypergeusia.

Obecnie rozpoczęto badanie 3 fazy CALM-1 prowadzone przez Bellus Health stosując cząsteczkę BLU-5937. Również i w tym badaniu uczestniczy ośrodek autorów.

Lek badany w dawce 25 mg, 50 mg lub placebo będzie podawany 2 x dziennie.

Pierwszorzędowną zmienną jest ocena częstotliwości wydarzeń kaszlowych w trzech ramionach terapeutycznych oparta na całodobowym monitoringu kaszlu w 52 tygodniowym badaniu u pacjentów dorosłych z przewlekłym kaszlem (6).

Procesy rejestracyjne

Zespoły prowadzące badania kliniczne mają pełną satysfakcję ze swoich działań gdy produkt badany zostaje zaakceptowany (zarejestrowany) przez FDA, następnie przez EMA (European Medicines Agency) oraz wprowadzony do aptek.

Jest to proces długi w czasie którego analizowane są wszystkie dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku w oparciu o wyniki badań klinicznych.

W marcu 2021 FDA zaakceptowała do oceny wniosek o rejestrację Gefapixant-u.

Proces rejestracyjny przedłuża się. Agencja zwróciła się z prośbą o przedstawienie dodatkowych danych dotyczących skuteczności, nie kwestionując danych dotyczących bezpieczeństwa leku.

MSD / MERCK planuje przeprowadzić dodatkową analizę danych do połowy 2023.

Pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniach wcześniejszych tego leku nie mogą się doczekać jego rejestracji. Mają szansę go nabyć legalnie w Japonii, gdzie Ministerstwo Zdrowia autonomiczną decyzją wprowadziło Gefapixant do obrotu aptecznego od stycznia 2022.

Podsumowanie

Nowy punkt uchwytu w odruchu kaszlowym w postaci zablokowania receptora P2X3 zlokalizowanego na nabłonku oddechowym w bezielninowych włóknach C nerwu błędnego prowadzi również do zablokowania działania bodźców kaszlogennych zewnątrzpochoźnych takich jak patogeny, alergeny i czynniki drażniące oraz endogennych np refluksatu.

Gefapixant i inni antagoniści tego receptora należą do nowych, nieopioidowych leków skutecznych i bezpiecznych w leczeniu przewlekłego kaszlu u dorosłych.

**Prace nadesłano
15.03.2023
Zaakceptowano do
druku 13.04.2023**

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Song W-J et al. The global epidemiology in chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. Eur Respi J 2015; 45 (5): 1479-81 2. Jingwen Zhang et al. Risk factor of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. Respiratory 2022; 27: 36-47 3. Birring S et al. Development of symptom specific health status measure for patient with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ) Thorax 2023; 58: 339-343 4. Canning BJ et al. Afferent nerves regulating the cough reflex mechanism and mediators of cough in disease. Otolaryngol Clin N Am. 2010; 9: 14-25. 5. Lorcan P Mc et al. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist in refractory chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double blind, randomised , parallel group, placebo- controlled, phase 3 trials. The Lancet 2022; 6. NIH ClinicalTrials.gov