

Statyny – dobry wybór w POChP

dr n. med. Jadwiga Kroczyńska-Bednarek

Klinika Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Opracowano na podstawie: Statins and outcome after hospitalization for COPD exacerbation: A prospective study. Bartziokas K, Papaioannou AI, Minas M, Kostikas K, Banya W, Daniil ZD, Haniotou A, Gourgoulis KI. *Pulm Pharmacol Ther* 2011 Jun 28. [Publikacja przed drukiem].

Podawanie statyn chorym leczonym szpitalnie z powodu zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) zmniejsza znacząco ryzyko kolejnych zaostrzeń (w tym ciężkich zaostrzeń) oraz poprawia jakość życia pacjentów.

Streszczenie

Cel. Ocena, czy statyny zmieniają jakość życia chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), oraz rokowanie u pacjentów z ciężkim zaostrzeniem choroby.

Metody. Objęto nim 245 byłych i aktualnych palaczy z rozpoznaną wcześniej POChP, przyjętych do szpitala z powodu zaostrzenia spełniającego kryteria definicji GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Określono śmiertelność chorych w ciągu 30 dni i jednego roku od hospitalizacji, liczbę zaostrzeń w pierwszym roku od zakończenia leczenia szpitalnego oraz związaną ze zdrowiem jakość życia (HRQoL) pacjentów za pomocą Kwestionariusza Szpitala Świętego Jerzego (SGRQ) przy przyjęciu oraz 2, 6 i 12 miesięcy później. Stopień ciężkości POChP oceniono na podstawie spirometrii wykonanej u wszystkich w stabilnym okresie choroby. Z analizy wykluczono pacjentów z ostrymi zaburzeniami oddychania niezwiązanymi z POChP oraz wiadomymi innymi niż POChP przewlekłymi chorobami układu oddechowego. Wizyty miały charakter comiesięcznych kontaktów telefonicznych oraz przyjęć w gabinecie w momencie zgłoszenia się do szpitala, po zakończeniu leczenia oraz 2, 6 i 12 miesięcy od hospitalizacji. W charakterystyce badanych uwzględniono obecność chorób współistniejących, w szczególności nadciśnienia, choroby wieńcowej, zastoinowej niewydolności serca, zaburzeń rytmu, udarów i cukrzycy. Aby wyeliminować z badania tych, którzy z jakiegokolwiek powodu przerwali leczenie na >30 dni lub nie stosowali go od początku obserwacji, ściśle kontrolowano przyjmowanie statyn raz w miesiącu w czasie kontaktów telefonicznych i w aktach pacjenta dzięki obowiązkowej rejestracji realizowanych recept. Niezależnie oceniono częstość zaostrzeń leczonych systemowymi glikokortykosteroidami lub antybiotykiem i ciężkich zaostrzeń wymagających hospitalizacji. Określono też czas do pierwszego zaostrzenia i każdej następnej hospitalizacji z powodu POChP. W analizie zastosowano model regresji Coxa. Wyniki przedstawiono jako współczynniki ryzyka (HR). Choć pacjenci wiedzieli o obserwacyjnym charakterze badania i konieczności podawania szczegółów o stosowanych lekach, aby zachować obiektywizm, nie byli świadomi, który lek jest oceniany.

Wyniki. Podawanie statyn pacjentom z POChP nie miało żadnego wpływu na śmiertelność chorych zarówno w obserwa-

cji krótko- (HR 30-dniowej śmiertelności: 0,622; 0,252-1,533, $p=0,302$), jak i długoterminowej (HR rocznej śmiertelności: 0,713; 0,230-2,210, $p=0,557$), ale znamienne zmniejszyło liczbę wszystkich zaostrzeń w ciągu roku po hospitalizacji ($2,1 \pm 2,7$ vs $2,8 \pm 3,2$; $p=0,037$). Jedynymi istotnymi czynnikami zaostrzenia POChP był stopień zaawansowania choroby wg GOLD i stosowanie statyn, które wiązało się z mniejszym ryzykiem zaostrzenia POChP (skorygowany HR – 0,656; 95% CI: 0,454-0,946), w tym wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby (HR – 0,608; 95% CI: 0,381-0,972). Ten korzystny efekt statyn dotyczył w jednakowym stopniu wszystkich pacjentów z POChP niezależnie od współistnienia chorób układu krwionośnego i nie był związany z równoczesnym stosowaniem wziewnych glikokortykosteroidów, długodziałających β_2 -mimetyków (LABA), tiotropium, β -adrenolityków czy inhibitorów ACE (*angiotensin-converting enzyme*). W grupie chorych leczonych statynami zanotowano większą poprawę jakości życia już w 2. miesiącu ich stosowania, która utrzymywała się też 6 i 12 miesięcy po zaostrzeniu.

Wnioski. Podawanie statyn chorym leczonym szpitalnie z powodu zaostrzenia POChP zmniejsza znacząco ryzyko kolejnych zaostrzeń (w tym ciężkich zaostrzeń) oraz poprawia jakość życia pacjentów.

Komentarz

Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) to ważne zdarzenie w naturalnym przebiegu choroby. Charakteryzuje się nasileniem objawów klinicznych, które przekracza ich zwykłą zmienność, ostrym początkiem i zwykle wymaga zmiany leczenia. Dramatycznie pogarsza również jakość życia. Chorzy z częstymi zaostrzeniami, zwłaszcza ciężkimi, mają większy roczny spadek FEV1 i są bardziej zagrożeni zgonem. Mediana czasu przeżycia po zaostrzeniu POChP wynosi zaledwie 3-5 lat. Rokowanie jest szczególnie poważne u pacjentów z hiperkapnią i obecnością kilku chorób współistniejących.

Przeprowadzone badanie wykazało, że statyny istotnie zmniejszają częstość zaostrzeń choroby i wydłużają czas do kolejnego takiego epizodu, także ciężkiego. Efekt ten zależy od przeciwwzpalnego działania leków. Statyny, poza konwencjonalnymi właściwościami obniżającymi poziom cholesterolu we krwi, posiadają szereg tzw. działań pleiotropowych niezwiązanych bezpośrednio z hamowaniem reduktazy HMG-CoA. Poza aktywnością przeciwwzpalną wykazują również aktywność antyoksydacyjną, przeciwwzkrzepową i przywracają prawidłową funkcję naczyń. Mają także właściwości immunomodulujące, które mogą osłabić zapalny wpływ palenia tytoniu nie tylko na tętnice, ale też na płuca, hamując zapalenie i indukcję metaloproteinazy 9 (MMP-9) oraz zapobiegając zaburzeniom naczyń płucnych. W POChP zapalenie ma charakter układowy. Jest obecne nawet w stabilnej chorobie i koreluje z jej ciężkością. Przeciwwzpalny efekt statyn w POChP ma zależeć od zmniejszenia napływu neutrofilów, ograniczenia ekspresji prozapalnych

cytokin, tj. czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α), interferonu (IFN- γ) oraz metaloproteiny macierzy 2, 9 i 12 (MMP-2, MMP-9 i MMP-12), przebudowy macierzy, zapalenia obwodowych dróg oddechowych i apoptozy. Jednakże doniesienia na ten temat są sprzeczne. Z jednej strony nie potwierdzają zmniejszenia markerów zapalenia we krwi chorych na POChP leczonych statynami poza umiarkowanym spadkiem białka C-reaktywnego (CRP) i stężenia interleukiny 6 (IL-6) u chorych na łagodną i umiarkowaną POChP. Z drugiej strony wskazują na znamienne obniżenie tych parametrów już po 6 miesiącach regularnego podawania statyn. Korzystny wpływ statyn w POChP może być również związany z ich wpływem na syntezę czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), którego niedobór może prowadzić do zaburzeń funkcji naczyń płuc przez zmniejszenie syntezy prostacykliny i tlenu azotu, a w efekcie do zmniejszenia ekspresji dysmutazy nadtlenkowej w komórkach śródbłonna oraz nasilenia apoptozy śródbłonna i nabłonka płucnego, przez co może z kolei odpowiadać za uszkodzenie płuc oraz rozwój rozedmy.

Dotychczasowa wiedza o efektach stosowania statyn w POChP pochodzi wyłącznie z retrospektywnej analizy, której wyniki mogą budzić wątpliwości chociażby z powodu braku możliwości dokonania szczegółowej charakterystyki pacjentów i dokładnej identyfikacji potencjalnych czynników wpływających na wyniki. Autorzy po raz pierwszy wykazali, że statyny zmniejszają częstość zaostrzeń POChP, śledząc ich wpływ w obserwacji prospektywnej. Efekt ten dotyczył wszystkich chorych, nie tylko tych ze współistnieniem chorób sercowo-naczyniowych.

Wiemy, że POChP 2-3-krotnie zwiększa ryzyko miażdżycy, choroby wieńcowej, udaru czy nagłej śmierci sercowej, a trwałe zapalenie systemowe, które rozwija się w jego przebiegu, ma znaczący udział w patogenezie zaburzeń układu krążenia u tych pacjentów. Możliwe, że zaostrza proces zapalny związany z miażdżycą naczyń, co w pełni uzasadnia stosowanie statyn w tej grupie pacjentów.

Wprawdzie autorzy nie wykazali, aby podawanie statyn wpływało na śmiertelność chorych w czasie zaostrzenia i rok po zaostrzeniu, ale także w tym aspekcie choroby potwierdzono ich korzystne działanie. Metaanaliza badań obejmujących ponad 90 tys. pacjentów wykazała 12% spadek całkowitej śmiertelności u leczonych statynami oraz 19% redukcję zgonów z przyczyn wieńcowych i 18% z powodu chorób układu oddechowego. Wpływ statyn na śmiertelność w POChP obserwowano nawet u pacjentów z małym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i był on szczególnie widoczny po skojarzeniu statyn z inhibitorem ACE (*angiotensin-converting enzyme*) i sartanami, co może wskazywać na protekcyjne działanie statyn w płucach i sercu. Stosunkowo nieduża śmiertelność chorych z ciężkim zaostrzeniem POChP w prezentowanym badaniu może świadczyć, że rok obserwacji to zbyt krótki czas do oceny wpływu statyn na przeżycie pacjentów. Nie analizowa-

no też, jak podawanie statyn zmienia postępowanie w zaostrzeniu POChP, ale wiadomo, że obniża liczbę koniecznych intubacji i opóźnia ich zastosowanie w ciężkich przypadkach zaostrzenia.

Podkreślenia wymaga natomiast zaobserwowany wpływ podawania statyn na jakość życia chorych na POChP. Autorzy po raz pierwszy dzięki prospektywnemu charakterowi badania, i to w sposób bardzo wiarygodny, wykazali, że korzystny efekt tych leków przejawia się długo utrzymującą się poprawą objawów, aktywności i zmniejszeniem wpływu POChP na codzienne życie. W zaawansowanej chorobie ocena jakości życia przez pacjenta odzwierciedla wpływ samej choroby i jej leczenia oraz schorzeń współistniejących na zdolność do korzystania z życia codziennego. Bliska zależność pomiędzy liczbą zaostrzeń POChP a jakością życia chorych pozwala sądzić, że ten efekt statyn miał głównie związek z redukcją całkowitej liczby zaostrzeń, w tym ciężkich zaostrzeń. Z pewnością odzwierciedla też przeciwwapalne działanie leków, skoro zmniejszyły się objawy kliniczne. Systemowe działanie statyn w POChP potwierdza imponująco duża różnica, którą osiągnięto pomiędzy grupą leczonych i nieleczonych statynami, przekraczającą 10 jednostek dla wszystkich ocenianych domen aktywności w Kwestionariuszu Szpitala Świętego Jerzego (SGRQ). Minimalna różnica związana z zauważalnym zmniejszeniem objawów i wpływu choroby na codzienną aktywność chorego wynosiła 4 jednostki wg SGRQ.

Brak alternatywy – w przeciwieństwie do chorób układu krążenia, gdzie kilka leków wyraźnie poprawia prognozy po ostrych incydentach – zwiększa znaczenie obserwowanych efektów zastosowania statyn w POChP. Oprócz przewlekłej tlenoterapii, zaprzestania palenia i zabiegów zmniejszających objętość płuc nie jest znane żadne leczenie, które zmieniłoby rokowanie długoterminowe choroby. Wpływ leków przeciwzapalnych i rozszerzających oskrzela na czynność płuc i przeżycie chorych jest ograniczony. Choć zaprzestanie palenia jest i musi pozostać priorytetem dla wszystkich chorych, dodanie statyn do leczenia może istotnie zmienić rokowanie, szczególnie u byłych palaczy z POChP i postępującym spadkiem parametrów wentylacyjnych. Wiąże się to z wpływem statyn na spowolnienie rocznego spadku FEV₁. Choć wymaga to jeszcze potwierdzenia badaniami randomizacyjnymi, statyny prawdopodobnie mogą być pierwszymi czynnikami farmakologicznymi zachowującymi czynność płuc i poprawiającymi rokowanie, nawet w ciężkiej postaci POChP. Mając na uwadze dobrą tolerancję i bezpieczny profil działań niepożądanych, powinniśmy dążyć do rozszerzenia tej formy leczenia w POChP i zwiększenia proporcji pacjentów otrzymujących statyny, który obecnie wynosi tylko 20-30% i ogranicza się głównie do chorych z współistniejącymi chorobami serca.

Przedruk z „Nowości w medycynie – POChP i pulmonologia”. 15.09.2011(35). Więcej nowości na stronie www.nowosciwmedycynie.pl