

Tiotropium v. salmeterol w zapobieganiu zaostrzeniom przewlekłej obturacyjnej choroby płuc



lek. Emilia Świetlik
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM,
Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Centrum
Leczenia Obrażeń, Warszawa

Opracowano na podstawie: Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.

OPIS BADANIA

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest jedną z głównych przyczyn zachorowań i zgonów na świecie. Zaostrzenia powodują progresję choroby, zwiększają ryzyko kolejnych zaostrzeń oraz wpływają niekorzystnie na choroby współistniejące, zwiększając ryzyko zgonu z różnych przyczyn.

Standardy postępowania w POChP zawierają drabinę terapeutyczną opartą na stopniu ciężkości obturacji wyrażonej wartością FEV_1 (*forced expiratory volume in 1 second* – natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej). W stopniach od umiarkowanego do bardzo ciężkiego zaleca się stosowanie jednego lub większej liczby długo działających leków rozszerzających oskrzela, bez sprecyzowania, czy ma to być lek cholinolityczny czy też β_2 -adrenomimetyk.

Celem badania POET-COPD (Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD) było znalezienie odpowiedzi na pytanie, który z powszechnie stosowanych leków rozszerzających oskrzela – tiotropium w dawce $18 \mu\text{g} 1 \times 24 \text{ h}$ czy salmeterol w dawce $50 \mu\text{g} 2 \times 24 \text{ h}$ – jest skuteczniejszy w zapobieganiu umiarkowanym i ciężkim zaostrzeniom POChP. Badanie POET-COPD przeprowadzono z randomizacją, metodą podwójnie ślepej i podwójnie pozorowanej próby bez placebo. Trwało 12 miesięcy i objęło 7376 pacjentów. Porównywanie tych dwóch aktywnych leków jest zgodne z obowiązującymi wytycznymi, a jednocześnie daje możliwość ustalenia najlepszego sposobu terapii w badanej grupie pacjentów.

Głównym punktem oceny końcowej badania był czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP. Drugorzędowymi punktami oceny końcowej były liczba zaostrzeń, poważne działania niepożądane stosowanego leczenia i zgon. Zaostrzenie POChP definiowano jako wystąpienie przynajmniej dwóch nowych objawów POChP, takich jak kaszel, nadmierna ilość wydzieliny, świsty, duszność, uczucie ucisku w klatce piersiowej, z których przynajmniej jeden utrzymywał się przez co najmniej 3 dni i wymagał wizyty u lekarza.

Wyniki badania wykazały większą skuteczność tiotropium w porównaniu z salmeterolem w wydłużeniu czasu do pierwszego

zaostrzenia POChP (187 dni v. 145 dni) i w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zaostrzenia o 17% (HR 0,83, $p=0,002$). Stosowanie tiotropium wydłużyło również czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia POChP (HR 0,72, $p < 0,001$) oraz zmniejszyło liczbę umiarkowanych (o 7%) i ciężkich (o 27%) zaostrzeń w ciągu roku. Ogólna liczba poważnych działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była podobna w obu badanych grupach. Odnotowano 64 zgony (1,7%) w grupie pacjentów leczonych tiotropium i 78 (2,1%) w grupie leczonych salmeterolem.

W badaniu POET-COPD wykazano wyższość tiotropium nad salmeterolem w zapobieganiu zaostrzeniom POChP u pacjentów z umiarkowanym do bardzo ciężkiego stopniem obturacji. Korzyści z przyjmowania tiotropium były niezależne od jednoczesnego stosowania wziewnych glikokortykosteroidów i zauważalne już po miesiącu od rozpoczęcia leczenia, a efekt jego działania utrzymywał się przez cały okres obserwacji. Oba leki mają dobrze znany profil bezpieczeństwa. Częstota występowania poważnych działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia i zgonu była podobna w obu grupach. Zarówno tiotropium, jak i salmeterol mają udowodnioną skuteczność w zmniejszaniu obturacji i hiperinflacji, mogą również pośrednio i bezpośrednio zmniejszać stan zapalny w drzewie oskrzelowym. Wpływ tego działania na skuteczność w zapobieganiu zaostrzeniom POChP, jak również inne mechanizmy odpowiadające za wyższość tiotropium nad salmeterolem wymagają dalszych badań.

Komentarz:



dr hab. med. Anna Doboszyńska, prof. WUM
Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego WUM, Warszawa

Przewlekła obturacyjna choroba płuc charakteryzuje się stanem zapalnym i postępującym ograniczeniem przepływu powietrza w oskrzelach, a także zmianami w obrębie innych narządów i układów (układ krążenia, kostno-mięśniowy). W 3. i 4. stopniu zaawansowania według GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)¹ zmiany są nieodwracalne i prowadzą do trwałego inwalidztwa. Główne objawy POChP występujące w obrębie układu oddechowego to duszność wysiłkowa i spoczynkowa oraz kaszel, a nasilenie tych dolegliwości często jest oznaką zaostrzenia choroby. Leczenie POChP w tych okresach jest objawowe i polega m.in. na stosowaniu leków rozszerzających oskrzela, mimo że zgodnie z definicją POChP¹ obturacja może być tylko częściowo odwracalna lub całkowicie nieodwracalna, a jej nasilenie zwiększa się wraz z postępem choroby. Głównym celem terapii jest zmniejszenie objawów i dolegliwości, a także zapobieganie zaostrzeniom choroby. Wśród leków rozszerzających oskrzela mamy do

dyspozycji dwie grupy preparatów – β_2 -adrenomimetyki i cholinolityki. W początkowym okresie choroby można stosować doraźnie krótko działające leki z jednej lub z drugiej grupy. W jej zaawansowanych stadiach, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia POChP,¹ konieczne jest stałe stosowanie leków rozszerzających oskrzela. W porównaniu z placebo powodują one wolniejsze zmniejszanie FEV₁, poprawiają tolerancję wysiłku i jakość życia pacjentów.⁶ Mimo licznych prac dotyczących skuteczności leków rozszerzających oskrzela w leczeniu POChP nie powstały wytyczne wskazujące, które z nich powinny być stosowane jako leki I rzutu.

W ostatnich miesiącach opublikowano wyniki kilku dużych badań klinicznych dotyczących zastosowania nowych leków w leczeniu POChP lub porównujących skuteczność działania leków dotychczas stosowanych. Wśród nowych leków są indakaterol, bardzo długo działający β_2 -adrenomimetyk do stosowania wziewnie raz dziennie, zalecany u wszystkich pacjentów wymagających leków z grupy β_2 -adrenomimetyków,² oraz roflumilast,³ inhibitor fosfodiesterazy 4, stosowany doustnie, zalecany u chorych na POChP w zaawansowanych stadiach choroby, zwłaszcza u pacjentów z częstymi zaostrzeniami.

Vogelmeier i wsp.⁴ podjęli próbę odpowiedzi na pytanie, który z długo działających leków rozszerzających oskrzela – tiotropium czy salmeterol – jest skuteczniejszy u chorych na POChP z co najmniej jednym zaostrzeniem choroby wymagającym zastosowania leku przeciwbakteryjnego, glikokortykosteroidów lub hospitalizacji w czasie ostatniego roku. Wyniki badania wskazują, że u pacjentów stosujących tiotropium czas do wystąpienia zaostrzenia choroby był dłuższy, a także wystąpiło u nich mniej zaostrzeń, w przypadku których konieczne byłoby podawanie leków przeciwbakteryjnych lub glikokortykosteroidów, oraz ciężkich zaostrzeń wymagających hospitalizacji.

Obecnie prowadzone są liczne badania nad wymienionymi nowymi lekami. Jedno z nich (Efficacy and Safety of Indacaterol Plus Tiotropium Versus Tiotropium Alone in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease), porównujące tiotropium w skojarzeniu z indakaterolem z samym tiotropium, zostało ukończone – czekamy na opublikowanie jego wyników.⁵

Dla lekarzy praktyków nowe informacje dotyczące możliwości farmakoterapii w POChP są bardzo ważne. Ponieważ leczenie, zwłaszcza w zaawansowanych postaciach choroby z częstymi jej zaostrzeniami, jest trudne i zazwyczaj mało skuteczne, każda nowa metoda leczenia i każdy nowy lek są niezwykle cenne. Stale należy jednak pamiętać o wszystkich nefarmakologicznych metodach postępowania, często lekceważonych zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów. O szkodliwości palenia tytoniu i konieczności zerwania z tym nałogiem pamiętają wszyscy lekarze, ale nie zawsze w wystarczający sposób zachęcają do tego chorych. Zbyt rzadko pacjenci są też mobilizowani do podjęcia wysiłku fizycznego, do stałej codziennej aktywności, których znaczenie jest równie istotne jak właściwie dobrane leki. Nadal również niewie-

le mówimy na temat właściwej diety, w tym u chorych otyłych, i zapobiegania wyniszczeniu u pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby. Niestety, organizacja ochrony zdrowia w Polsce nie sprzyja wykorzystaniu tych tanich metod leczenia. Edukacja zdrowotna, rehabilitacja, poradnie antynikotynowe i dietetyczne nie są finansowane przez NFZ, a dla większości chorych na POChP komercyjne poradnie tego typu nie są dostępne.

Piśmiennictwo:

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(6):532-55.
2. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65(6):473-9.
3. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374(9691):685-94.
4. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
5. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00846586?term=tiotropium&rank=3>. Dostęp 10.05.2011
6. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359(15):1543-54.