

Aktualne podejście do leczenia POChP

– rola i miejsce wziewnych długodziałających β -2-mimetyków i glikokortykosteroidów w jednym inhalatorz

Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek

Kierownik Katedry i Kliniki
Chorób Wewnętrznych Geriatrii i
Alergologii AM Wrocław

T E R A P I A

Current approach to therapy of COPD – the role and place of long term acting β -2-agonists and inhaled glucocorticosteroids in one inhaler

S U M M A R Y

Current guidelines suggest, that COPD may be effectively prevented and treated. Modern therapy of COPD is based on a global assessment of the disease, which takes into account the degree of airflow obstruction (FEV1), the size of the risk of exacerbations, severity of symptoms, which added patients to four categories - A, B, C and D. Inhalation delivered drugs are the most important medication in COPD therapy, because they alleviate many symptoms associated with the disease and prevent exacerbations. Among bronchodilators are β -2-agonists, and cholinolitics short-acting (SABA, SAMA), and long-acting (LABA, LAMA). Inhaled corticosteroids (ICS) are used in more advanced stages of COPD, categories C and D, characterized by severe and very severe bronchoconstriction, increased risk of exacerbations and severity of symptoms. In such cases ICS combined therapy (complementary) with LABA is recommended. Combined therapy in one inhaler (hybrid) should essentially diminish a number of critical mistakes of inhalation, moreover obligatory use ICS with LABA eliminate elementary mistake that controlling drug may be omitted, as this one that prevent adverse effects of LABA in COPD coexisting (overlap) with asthma. Extending the complementary treatment of LAMA significantly improves the effectiveness of pharmacological treatment in this disease.

Aktualne wytyczne sugerują, że POChP można skutecznie zapobiegać i skutecznie leczyć. Współczesne leczenie POChP opiera się na globalnej ocenie choroby, która uwzględnia stopień obturacji (wartość FEV1), wielkość ryzyka zaostrzeń oraz nasilenie objawów, włączających pacjentów do czterech kategorii – A, B, C i D. Leki wziewne, rozkurczające oskrzela stanowią najważniejszą grupę preparatów stosowanych w terapii POChP, ponieważ znoszą wiele objawów towarzyszących chorobie i zapobiegają jej zaostrzeniom. Wśród leków rozkurczowych znajdują się β -2-mimetyki oraz cholinolityki

krótkodziałające (SABA, SAMA) i długodziałające (LABA, LAMA). Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) stosuje się w bardziej zaawansowanych stadiach POChP, kategorii C i D, charakteryzujących się ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli, większym ryzykiem zaostrzeń oraz nasileniem objawów. W takich przypadkach wGKS zaleca się w terapii skojarzonej (komplementarnej) z LABA. Terapia komplementarna w jednym inhalatorze (hybrydowym) powinna istotnie zmniejszyć liczbę i jakość krytycznych błędów w inhalacji ponadto, obligatoryjne przyjmowanie wGKS z LABA eliminuje podstawowy błąd pominięcia leku kontrolującego oraz zapobiega niebezpieczeństwu działań niepożądanych LABA w zespole nakładania astmy i POChP. Rozszerzenie leczenia komplementarnego o LAMA istotnie poprawia skuteczność farmakoterapii w tej chorobie.

Panaszek B.: Aktualne podejście do leczenia POChP – rola i miejsce wziewnych długodziałających β -2-mimetyków i glikokortykosteroidów w jednym inhalatorze. *Alergia*, 2013, 4: 17-21



Aktualne wytyczne raportu GOLD sugerują, że POChP można skutecznie zapobiegać i skutecznie leczyć [1]. Współczesne leczenie POChP opiera się na globalnej ocenie choroby, która uwzględnia stopień obturacji (wartość FEV1), wielkość ryzyka zaostrzeń oraz nasilenie objawów, kwalifikujących pacjentów do czterech kategorii – A, B, C i D [2]. Stosowany dotychczas podział POChP na cztery stopnie zaawansowania choroby (lekki, umiarkowany, ciężki, bardzo ciężki) opierający się wyłącznie na wyniku badania FEV1 został zweryfikowany i poszerzony o objawy choroby (duszność – test mMRC), wpływ objawów na zdrowie pacjenta (test CAT) i ryzyko zaostrzeń POChP. Włączenie objawów i ryzyka zaostrzeń do kategoryzacji choroby pozwala na indywidualne podejście do terapii każdego pacjenta, u którego objawy charakteryzuje stopień duszności w teście mMRC. (ang. modified medical research council) lub, w szerszym zakresie, test CAT (ang. COPD assesement test).

Duszność odczuwana jako trudności w oddychaniu oprócz przewlekłego, wyczerpującego kaszlu i odpluwania wydzieliny stanowi jeden z niezwykle obciążających objawów u chorych na POChP.

Dramatycznie obniża jakość życia i status ekonomiczny, wpływa również na przyspieszenie spadku FEV1 [3]. Zjawisko to, oceniane za pomocą subiektywnych skal, m.in. mMRC, jest lepszym wskaźnikiem 5-letniego przeżycia niż FEV1 [4]. Z kolei test CAT pozwala na ocenę również innych niż duszność objawów choroby takich jak kaszel, odkrztuszanie, ucisk w klatce piersiowej, aktywność, sen i energia do działania. Wynik testu CAT poniżej 10 punktów oznacza łagodnie nasilone objawy POChP, a wynik tego testu równy co najmniej 10 punktom oznacza istotne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia. W zależności od wyniku testu mMRC lub testu CAT oceniany chory włączany jest do kategorii A, C (mMRC \leq 1 lub CAT < 10) lub do kategorii B, D (mMRC \geq 2 lub CAT \geq 10), natomiast wielkości obturacji i liczby zaostrzeń w ostatnich 12 miesiącach włącza pacjenta do kategorii A, B (FEV1 \geq 50% w.n. i/lub najwyżej 1. zaostrzenie w ostatnim roku) lub do kategorii C, D (FEV1 < 50% w.n. i/lub co najmniej 2 zaostrzenia w ostatnim roku), co obrazuje rysunek 1 [2]. W rezultacie takiej globalnej oceny choroby wyszczególnia się cztery grupy chorych to jest:

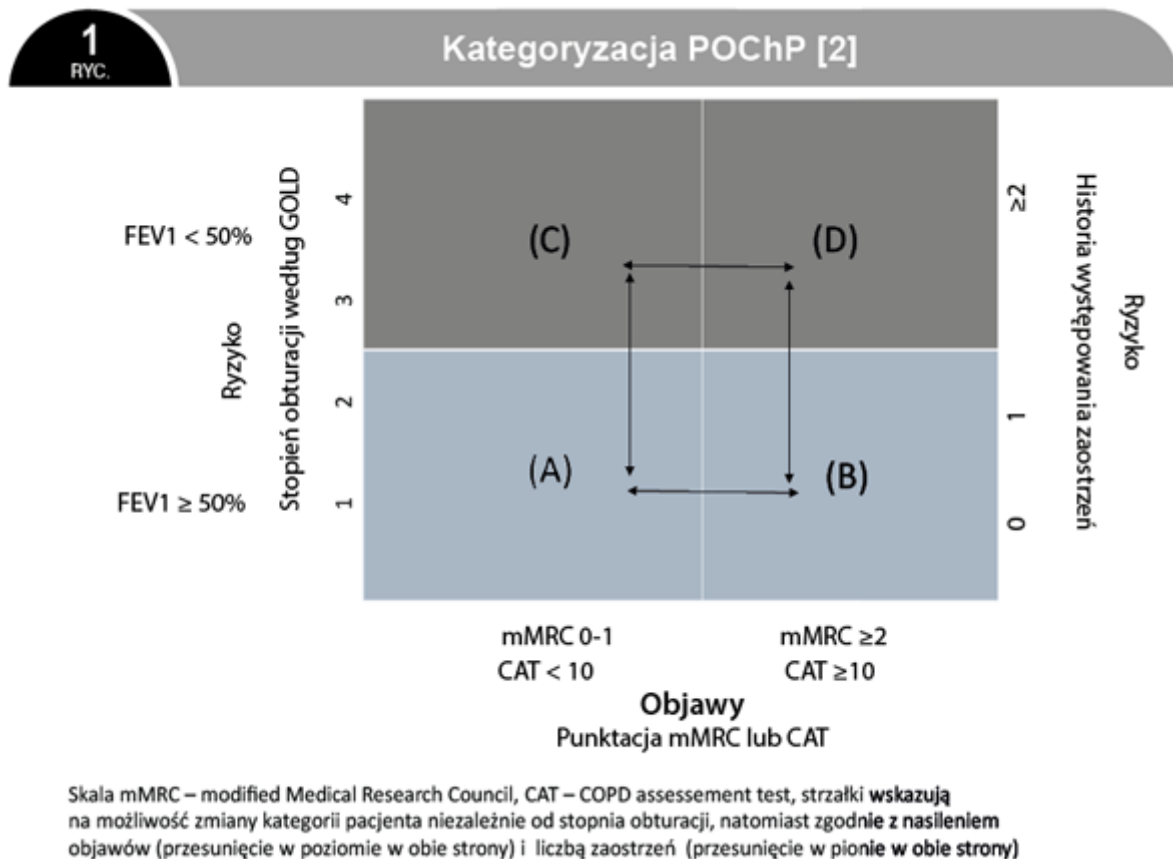
Grupa A charakteryzuje się małym ryzykiem zaostrzeń (\leq 1/rok) i mniejszą liczbą objawów (mMRC<2, CAT<10). W odniesieniu do poprzedniej kwalifikacji cechuje ją obturacja oskrzeli lekka (GOLD 1) , lub umiarkowana (GOLD 2)

Grupa B charakteryzuje się małym ryzykiem zaostrzeń (\leq 1/rok) i większą liczbą objawów. W odniesieniu do poprzedniej klasyfikacji cechuje ją również obturacja oskrzeli lekka

(GOLD 1) lub umiarkowana (GOLD 2) , ale większa duszność w teście mMRC lub większa liczba punktów w teście CAT (>10)

Grupa C charakteryzuje się dużym ryzykiem zaostrzeń ($\geq 2/\text{rok}$) i mniejsza liczbą objawów (mMRC<2, CAT<10). W odniesieniu do poprzedniej klasyfikacji cechuje ją obturacja oskrzeli ciężka (GOLD 3) lub bardzo ciężka (GOLD 4).

Grupa D charakteryzuje się dużym ryzykiem zaostrzeń ($\geq 2/\text{rok}$) i większą liczbą objawów . W odniesieniu do poprzedniej kwalifikacji cechuje ją również obturacja oskrzeli ciężka (GOLD 3) lub bardzo ciężka (GOLD 4), ale większa duszność w teście mMRC (≥ 2) lub większa liczba punktów w teście CAT (>10).



Wobec powyższego, objawy choroby, liczba zaostrzeń pozwalają na włączenie chorego do odpowiedniej kategorii ciężkości choroby, na zmianę kategorii, jak wskazują strzałki na ryc. 1 oraz elastyczną i indywidualnie dopasowaną do pacjenta terapię (Tabela 1) [3].

TABELA 1 Leczenie POChP zgodnie z kategoryzacją [3]

Kategoria	Leczenie pierwszego rzutu	Leczenie drugiego rzutu	Leczenie alternatywne
A	Doraźnie SABA lub LAMA	LAMA lub LABA, albo SABA+SAMA	Teofilina
B	LABA lub LAMA	LABA+LAMA	SABA, lub SAMA albo SABA+SAMA, lub Teofilina

C	wGKS+ LABA, albo tylko LAMA	LABA+LAMA, albo wGKS+LAMA,	Inhibitor PDE4 albo SABA lub SAMA, lub SABA+SAMA, albo Teofilina
D	wGKS + LABA, albo tylko LAMA	wGKS+LAMA lub wGKS+LABA+LAMA wGKS+LABA+inhibitor PDE4, albo LAMA+LABA, lub LAMA+ inhibitor PGE4	Karbocysteina, albo SABA lub SAMA, lub Teofilina

SABA - krótkodziałający β -2-mimetyk, SAMA - krótkodziałający antagonistą receptora muskarynowego, LABA - długodziałający β -2-mimetyk, LAMA-długodziałający antagonistą receptora muskarynowego, wGKS- wziewny glikokortykosteroid, fosfodiesteraza 4. PDE4

Akceptacja systemu wytwarzania aerozolu, wybór inhalatora do terapii komplementarnej

Leki wziewne, rozkurczające oskrzela, stanowią najważniejszą grupę preparatów stosowanych w terapii POChP, ponieważ znoszą wiele objawów towarzyszących chorobie i zapobiegają jej zaostrzeniom. Zasady terapii inhalacyjnej, umożliwiające ich największą skuteczność powinny znajdować się w centrum uwagi całego personelu medycznego, w aspekcie edukacyjnym. Skuteczna prezentacja zastosowania inhalatora, nauczanie chorego posługiwania się tym urządzeniem w zasadniczym stopniu wpływa na efekty leczenia i stabilność choroby. Efekty działania preparatów inhalacyjnych podlegają wielu czynnikom, wśród których należy wymienić właściwości cząsteczki leku, jego nośnika i urządzenia do wytwarzania aerozolu, z którym chory współpracuje. [5,6].

Wśród leków rozkurczowych największe znaczenie w leczeniu zaostrzenia choroby mają β -2-mimetyki krótkodziałające (SABA – short acting β agonists) oraz cholinolityki krótkodziałające (SAMA – short acting muscarinic antagonists). Długodziałające β -2-mimetyki (LABA – long acting β 2 agonists) i długodziałające preparaty przeciwcholinergiczne (LAMA – long acting muscarinic antagonists) wykazują się większą skutecznością niż SABA/SAMA w leczeniu farmakologicznym stabilnej POChP i powinny być preferowane w wyborze terapii w stabilnym okresie choroby [7].

Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) stosuje się w bardziej zaawansowanych stadiach POChP, kategorii C i D, charakteryzujących się ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli, większym ryzykiem zaostrzeń oraz nasileniem objawów, które nie ulegają zmniejszeniu pomimo regularnego stosowania LABA. wGKS redukują częstość występowania i ciężkość zaostrzeń POChP, ale nie zapobiegają progresji choroby, ani umieralności z nią związanej [8].

W takich przypadkach POChP zaleca się skojarzenie wGKS z LABA lub LAMA, albo stosowanie wGKS w terapii skojarzonej (komplementarnej) z LABA w inhalatorze hybrydowym [9].

Wpływ inhalatora na efektywność terapii wydaje się bardzo istotny, dlatego powinien on odpowiadać kilku warunkom, przemawiających za wyborem danej opcji urządzenia wytwarzającego aerosol. Inhalator powinien być gotowy do szybkiego użycia i łatwy w obsłudze, zapewniać powtarzalność dawki oraz depozycję leku w dużych i małych

drogach oddechowych bez względu na zaburzenia drożności oskrzeli [10]. Wybór sposobu inhalacji oraz indywidualnego inhalatora ma zasadnicze znaczenie w każdym wieku, jednak istotne problemy z doбором odpowiedniego inhalatora i spolegliwością terapeutyczną pacjenta (ang. compliance) występują u chorych z POChP, ponieważ liczba przypadków schorzenia wyraźnie koreluje z wiekiem tych osób. W opinii Barronsa, i wsp. [11] chorzy ambulatoryjni w podeszłym wieku, którzy mają wystarczająco zachowane funkcje poznawcze, sprawność manualną i siłę rąk wybierają sposób inhalacji najmniej kosztowny, łatwo dostępny i poręczny, przy czym istotne znaczenie ma również indywidualna preferencja pacjenta. W przypadku terapii komplementarnej z inhalatora hybrydowego pacjenci wybierają inhalatory proszkowe (DPI – dry powder inhaler), jak wykazało badanie przeprowadzone na dużej grupie 117 pacjentów, w którym leki z DPI przyjmowało 88% badanych chorych [5].

Terapia komplementarna z inhalatora hybrydowego

Brocklebank D, i wsp. [12] opublikowali analizę badań, spełniających kryteria RCT (ang. randomized controlled trial) i przeglądów systematycznych, które porównywały kliniczną efektywność i koszty uzyskania tej efektywności w odniesieniu do różnych typów inhalatorów indywidualnych w POChP w różnych grupach wiekowych. Autorzy wykazali, że badania porównawcze, dotyczące oceny skuteczności klinicznej poszczególnych typów inhalatorów w aspekcie umiejętności ich użycia przez pacjentów są bardzo rozbieżne i nie upoważniają do kategoriycznych wniosków, odnoszących się również do grup wiekowych. Można jedynie sugerować, że nie ma różnic pomiędzy indywidualnym inhalatorem ciśnieniowym – pMDI (ang. pressurized metered-dose inhaler) oraz DPI w tym zakresie. Należy jednak wziąć pod uwagę, że generowanie aerozolu w inhalatorach proszkowych powoduje przepływ powietrza przez urządzenie wywołany wdechem pacjenta, przy czym wdech powinien wytwarzać odpowiednie podciśnienie (ang. maximal inspiratory pressure - MIP), zależne od wartości szczytowego przepływu wdechowego – PIF (ang. peak inspiratory flow).

Ciężkie zaburzenia przepływu powietrza w drogach oddechowych, zależne od ich obturacji w POChP, istotnie zmniejszają wartość PIF, który dla inhalatora typu Diskus®, Accuhaler® wynosi ≥ 30 L/min, a dla inhalatora typu Turbuhaler® – ≥ 60 L/min [13]. Oznacza to, że pacjenci z ciężką obturacją mają większe możliwości zainhalowania leku z dysku, niż z turbuhalera.

Leki wziewne podawane w terapii skojarzonej z inhalatora hybrydowego wykazują działanie synergistyczne lub addycyjne [14]. Udokumentowany efekt synergistyczny obserwuje się w stosunku do LABA i wGKS aplikowanych w jednym inhalatorze, natomiast zjawisko efektu dodanego występuje w przypadku stosowania SABA z SAMA (fenoterol i bromek ipratropium) w inhalatorze hybrydowym. W efekcie leczenie pacjentów staje się mniej kosztowne i bardziej skuteczne, co podkreślają Fenton C i Keating GM. [15] w opublikowanej analizie. Autorzy wykazali wyższość stosowania terapii komplementarnej - flutikazonu/salmeterolu w jednym DPI w porównaniu z monoterapią wGKS i LABA z oddzielnych inhalatorów u chorych na POChP, ponadto podkreślili, że leki wziewne w inhalatorze hybrydowym zachęcają pacjentów do przestrzegania zasad spolegliwości terapeutycznej w tym schorzeniu.

Istotny wydaje się również efekt przeciwzapalny leczenia skojarzonego w inhalatorze hybrydowym w odniesieniu do zapalenia typu POChP, obejmującego oskrzela i tkankę płucną, odpowiedzialnego za zmiany strukturalne i czynnościowe układu oddechowego. Amplifikacja tego procesu zapalnego, skutkująca utrzymywaniem się zmian zapalnych, pomimo zaprzestania palenia tytoniu zależy, między innymi, od zaburzeń regulacji pobudzenia komórek aktywnych w zapaleniu typu POChP (CD8+, Th1).

Salmeterol z flutikazonem z inhalatora hybrydowego zmniejsza aktywność markerów zapalnych to jest TNF- α , IL-8 i IL-17A w indukowanej płwocinie oraz normalizuje liczbę limfocytów regulatorowych Foxp3+Treg we krwi obwodowej, co poprawia kontrolę procesu zapalnego [16].

W efekcie, w czasie leczenia salmeterolem z flutikazonem z inhalatora hybrydowego obserwuje się zmniejszenie duszności, istotną poprawę FEV1 oraz jakości życia pacjentów z POChP.

W wytycznych National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) rekomenduje się połączenie LAMA, albo LABA z wGKS w inhalatorze hybrydowym w POChP, jeżeli wartość FEV1 znajduje się poniżej 50% wartości należnej (GOLD 3 i 4, ocena globalna kategoria C i D), co koresponduje w wytycznymi GOLD [17] Raport NICE poleca również stosowanie wGKS/LABA w inhalatorze hybrydowym u pacjentów ze stabilną POChP, którzy mają FEV1 \geq 50% wartości należnej, a odczuwają ciągłą duszność i są narażeni na częste zaostrzenia mimo systematycznego stosowania LABA [18]. W badaniu klinicznym TORCH, do którego zrandomizowano ponad 6000 pacjentów z POChP, zakwalifikowanych do leczenia salmeterolem i flutikazonem z inhalatora hybrydowego przez 3 lata, duża część chorych miała umiarkowaną obturację (FEV1 \geq 60% wartości należnej), a więc należała do GOLD 2, wyznaczającego kategorię A i B w ocenie globalnej. W opublikowanej przez Jenkins CR i wsp. [19] analizie, która dotyczyła tej grupy chorych uczestniczących w badaniu TORCH wykazano, że skuteczność salmeterolu i flutikazonu z inhalatora hybrydowego w grupie chorych, należących do GOLD 2 była porównywalna ze skutecznością w grupach GOLD 3 i GOLD 4 w odniesieniu do zmniejszania odsetka zaostrzeń (odpowiednio – 31% - 26% - 14%), wzrostu wartości FEV1 (odpowiednio – 101 ml – 82 ml- 96 ml) oraz poprawy jakości życia. Wyniki tej analizy wykazały, że stosowanie leczenia skojarzonego z inhalatora hybrydowego jest równie skutecznie w GOLD 2 jak w bardziej zaawansowanych stadiach choroby.

W Polsce dostępne są dwa połączenia LABA i wGKS w inhalatorze hybrydowym, a mianowicie formoterolu z budezonidem (Turbohaler®) oraz salmeterolu z flutikazonem (Discus®, Accuhaler®), które zarejestrowane są do leczenia POChP. Według charakterystyki produktu leczniczego formoterol/budezonid w turbuhalerze można stosować w dawkach 160/4,5 mg oraz 320/9 mg natomiast salmeterol/flutikazon w dysku w dawce 500/50 mg.

Obydwa preparaty stosuje się w tych przypadkach POChP w których obserwuje się nawracające zaostrzenia choroby oraz wtedy gdy utrzymują się objawy schorzenia, mimo stosowania LABA, przy czym leki z turbuhalera zaleca się stosować w zaburzeniach wentylacji ciężkich i bardzo ciężkich (FEV1 \leq 50% w.n.) tzn. w kategorii C i D, natomiast leki z dysku w zaburzeniach wentylacji umiarkowanych (FEV1 \leq 60% w.n.) to jest w kategorii A i B.

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii komplementarnej z inhalatora hybrydowego

Miarą efektywności terapii farmakologicznej w POChP jest w pierwszym rzędzie zapobieganie i zmniejszanie liczby zaostrzeń choroby, redukcja liczby przypadków wymagających hospitalizacji z powodu zaostrzenia oraz prewencja i ograniczanie występowania zapalenia płuc. Powyższe rezultaty dają wynik globalny w postaci zmniejszenia umieralności w POChP, natomiast wtórnie przekładają się na poprawę wentylacji płuc oraz wzrost jakości życia w tej chorobie [20]. W ocenie skuteczności terapii skojarzonej z inhalatora hybrydowego istotne znaczenie ma porównanie wyników

tego sposobu leczenia z placebo, z wGKS bez leku rozkurczowego, z lekiem rozkurczowym bez wGKS oraz z LABA i wGKS podawanych w oddzielnych inhalatorach.

W opublikowanych ostatnio przez Nanini LJ i wsp. [17] wynikach badań opartych na metaanalizie prób klinicznych randomizowanych podwójnie zaślepionych terapia komplementarna z inhalatora hybrydowego okazała się bardziej skuteczna w porównaniu z placebo. Okazało się, że flutikazon z salmeterolem, budezonid z formoterolem oraz mometazon z formoterolem stosowane z inhalatora hybrydowego zmniejszało częstość zaostrzeń POChP o 25% w porównaniu z placebo, przy czym nie obserwowano istotnych różnic w skuteczności poszczególnych zestawów leków. Ponadto, ogólny stan zdrowia był istotnie lepszy, a jakość życia znacznie wyższa w grupach chorych, stosujących terapię komplementarną z inhalatora hybrydowego w porównaniu z grupą chorych, otrzymujących placebo. W innej metaanalizie, do której włączono 15 badań klinicznych odpowiadających kryteriom RCT, obejmujących 7814. chorych z POChP, porównano skuteczność terapii salmeterolu z flutikazonem, budezonidu z formoterolem oraz mometazonu z formoterolem z inhalatora hybrydowego z efektywnością odpowiedniego wGKS, stosowanego oddzielnie [21].

Dane, które uzyskano wskazywały na większą skuteczność terapii komplementarnej z inhalatora hybrydowego w każdym zestawie LABA/wGKS w porównaniu z wGKS stosowanym oddzielnie, w zmniejszaniu liczby zaostrzeń, redukcji umieralności, poprawie funkcji wentylacyjnej płuc oraz jakości życia pacjentów z POChP.

Calverly PM, i wsp. [22] analizowali efekty terapii komplementarnej (budezonid/formoterol z Turbuhalera®) chorych na ciężką i bardzo ciężką POChP, porównując wyniki leczenia LABA i wGKS w inhalatorze hybrydowym do wyników uzyskanych w grupie chorych, którzy otrzymywali obydwa leki, podawane z dwóch inhalatorów. W wielu aspektach lepsze wyniki (stabilizacja funkcji płuc, mniej zaostrzeń, wydłużony czas do pierwszego zaostrzenia, wyższa jakość życia) uzyskano, stosując terapię komplementarną.

Mapel DW, i wsp. [7] w przeglądzie systematycznym prac, które dotyczyły porównania skuteczności terapii skojarzonej budezonidem z formoterolem (Turbuhaler®) oraz salmeterolem z flutikazonem z inhalatora hybrydowego (Diskus®, Accuhaler®) z budezonidem, formoterolem, salmeterolem i flutikazonem stosowanych z oddzielnych inhalatorów wykazała przewagę leczenia komplementarnego w osiągnięciu podstawowych celów stabilizacji POChP.

Powyższe leki podawane z inhalatora hybrydowego wykazywały większą kliniczną skuteczność w poprawie funkcji płuc (wzrost FEV1), zmniejszaniu objawów dziennych i nocnych, redukcji leków stosowanych interwencyjnie (na żądanie) oraz poprawę jakości życia i redukcję umieralności o 17% w tej grupie chorych. Ponadto, analiza wyników badania TORCH wykazała czasowe spowolnienie degradacji funkcji płuc egzemplifikowanej przez spadek wartości FEV1 w odniesieniu do leczenia salmeterolem/flutikazonem z inhalatora hybrydowego, a wycofanie flutikazonu z tego zestawu leków skutkowało zniesieniem tego pozytywnego zjawiska [7, 23].

Bezpieczeństwo wGKS i LABA z inhalatora hybrydowego, wydaje się wystarczające, ponieważ działania uboczne nie pojawiają się częściej w tej grupie pacjentów w porównaniu z grupami otrzymującymi leki z oddzielnych inhalatorów i placebo [7]. Istotny problem stanowi zapalenie płuc, które występuje częściej w terapii komplementarnej flutikazonem/salmeterolem z inhalatora hybrydowego w porównaniu z placebo, ale to zjawisko nie wpływa na częstość hospitalizacji i umieralność w ogólnych wynikach badania TORCH [20]. W badaniach klinicznych, spełniających kryteria RCT z zastosowaniem budezonidu i formoterolu w inhalatorze hybrydowym zapalenie płuc występowało w mniejszym zakresie [24], podobnie jak w badaniu porównującym grupę pacjentów otrzymujących flutikazon/salmeterol w inhalatorze hybrydowym z grupą

chorych, którzy stosowali bromek tiotropium [25], ale mała liczba przypadków nie upoważniała do wyciągnięcia pewnych wniosków, odnośnie wpływu tego zjawiska na umieralność chorych.

Porównanie skuteczności dwóch zestawów wGKS i LABA z inhalatora hybrydowego to jest budezonidu i formoterolu z turbuhalera oraz flutikazonu i salmeterolu z dysku stanowi odrębne zagadnienie, które wymaga szczególnego podejścia do problemu, wobec kontrowersji, związanych z nowymi danymi z badań obserwacyjnych, kohortowych i retrospektywnych. Obydwa zestawy leków oceniano do tej pory, jako preparaty, znajdujące się w jednej klasie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania w POChP. Tymczasem przynajmniej jedno badanie kohortowe oparte na rocznej obserwacji dużej grupy chorych wykazało większą skuteczność budezonidu/formoterolu od flutikazonu/salmeterolu z inhalatora hybrydowego w zakresie liczby zaostrzeń wymagających podania systemowych glikokortykoidów i hospitalizacji oraz liczby chorych leczonych tiotropium [26]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu obserwacyjnym, retrospektywnym PATHOS, które ponadto wykazało mniejszą liczbę zapalenia płuc w grupie chorych przyjmujących budezonid/formoterol z turbuhalera w porównaniu z grupą pacjentów, stosujących flutikazon/salmeterol z dysku, z porównywalnie wyższą umieralnością z tego powodu w ostatniej grupie, ale bez różnicy w liczbie zgonów z wszystkich przyczyn w obydwu grupach [27,28]. Jedną z publikacji metaanalizy wskazuje na zmniejszenie ogólnej umieralności chorych z POChP, stosujących terapię komplementarną z inhalatora hybrydowego a zjawisko to najlepiej dokumentują badania nad skutecznością i bezpieczeństwem salmeterolu/ flutikazonu w inhalatorze hybrydowym [21]. Powyższe wyniki nie korespondują z innymi, posługującymi się podobnymi metodami badawczymi publikacjami na ten temat. Nannini LJ, i wsp. [29] w metaanalizie obejmującej badania z włączonymi 11794. osobami z ciężkim POChP wykazali, że nie było istotnych różnic odnoszących się do zaostrzeń choroby oraz częstości zapalenia płuc pomiędzy grupami ze względu na wGKS włączony do zestawu inhalatora hybrydowego, ani jego dawkę, ponadto chorzy stosujący flutikazon/salmeterol w dysku używali mniej leków na żądanie i mieli większy przyrost FEV1. Ten sam autor w innej metaanalizie stwierdza, że nie ma obecnie danych stwierdzających większą skuteczność różnych zestawów wGKS/LABA z inhalatora hybrydowego, ale też nie ma dowodów na podstawie których można by stwierdzić, że wszystkie zestawy są jednakowo skuteczne [17]. Natomiast, zwiększona liczba przypadków zapalenia płuc w terapii skojarzonej wGKS/LABA w inhalatorze hybrydowym stanowi powód do wnikliwej analizy i monitorowania tego powikłania, ale wiarygodne dane wskazują, że zapalenie płuc nie przekłada się klinicznie na liczbę zaostrzeń, hospitalizacji oraz umieralności pacjentów z POChP [21]. Przedstawione powyżej rozbieżności sugerują konieczność badań porównawczych, między innymi prospektywnych z randomizacją, które są złotym standardem w ocenie skuteczności leków.

Współwystępowanie astmy i POChP

Zespół nakładania obturacyjnych chorób płuc (ang. overlap syndrome) – ZNOChP stanowi pogranicze astmy i POChP, które obejmuje astmę wieku podeszłego o wczesnym początku, astmę u palących papierosy i fenotyp oskrzelowy POChP to jest taki, w którym dominują objawy bronchospastyczne. W zespole współistnienia astmy i POChP - zgodnie z zaleceniami GINA (ang. the Global Initiative for Astma) [30] - wziewne kortykosteroidy powinny być stosowane u wszystkich chorych, a nie tylko u tych z FEV1 poniżej 50% wartości należnej, co z kolei polecają wytyczne GOLD (ang. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) w odniesieniu do pacjentów wyłącznie z POChP [31].

W powyższych okolicznościach szczególnego znaczenia wydaje się nabierać terapia komplementarna prowadzona za pomocą LABA i wGKS podawanych z inhalatora hybrydowego w POChP. Wprowadzenie do leczenia chorych, z rozpoznaniem ZNOChP

terapii komplementarnej w postaci budezonidu/formoterolu i flutikazonu/salmeterolu w jednym inhalatorze znacznie zmniejszyłoby liczbę popełnianych błędów, jednocześnie zwiększając skuteczność terapii inhalacyjnej oraz redukując koszty medyczne niezbędne do kontrolowania objawów choroby [15].

Podsumowanie

Koszty medyczne opieki nad pacjentami z POChP, związane głównie z zaostrzeniami choroby i hospitalizacją z powodu zaostrzeń dwukrotnie przewyższają wydatki na chorych bez POChP w tych samych grupach wiekowych [7]. LABA z wGKS z inhalatora hybrydowego istotnie redukują groźne zdarzenia w przebiegu POChP, zmniejszając koszty leczenia pacjentów i ryzyko zgonu [32]. Stosowany w terapii komplementarnej POChP budezonid z formoterolem i flutikazon z salmeterolem w inhalatorze hybrydowym wykazują dużą skuteczność w kontroli objawów choroby i prewencji zaostrzeń [22,23]. Punktem odniesienia, określającym skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej w POChP jest randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo równoległe, badanie TORCH. Jest to trzyletnia obserwacja blisko 6200 pacjentów leczonych flitikazonem/formoterolem z inhalatora hybrydowego [20].

Publikacja podstawowa TORCH i publikacje późniejsze typu post-hoc wykazały zmniejszenie liczby zaostrzeń, umieralności ogólnej, poprawę funkcji płuc (zwiększenie wartości FEV1 i czasowa ochrona przed spadkiem wartości FEV1) oraz jakości życia po zastosowaniu flutikazonu/salmeterolu w inhalatorze hybrydowym [8, 16, 18, 19,23,].

W klasyfikacji GOLD flutikazon/salmeterol w dysku jest stosowany w kategoriach C i D choroby, jako lek pierwszego rzutu, a w kategorii A i B jest wskazany u chorego z FEV1 \leq 60% wartości należnej [18]. Waga kliniczna obserwacji o zróżnicowanej skuteczności i bezpieczeństwie budezonidu/formoterolu z turbuhalera i flutikazonu/salmeterolu z dysku wskazuje na konieczność dalszych badań retrospektywnych i prospektywnych, obserwacyjnych i zrandomizowanych, dokumentujących różnice wewnątrzklasowe leków złożonych w inhalatorze hybrydowym w POChP [27,28]

□

Piśmiennictwiodostępne w redakcji

Pracę nadesłano 2013.12.5

Zaakceptowano do druku 2013.12.7

Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)