

Bezpieczeństwo kardiologiczne długodziałających wziewnych β_2 -mimetyków

Cardiac safety of long-acting inhaled β_2 -adrenomimetics

Marcin Michałak, Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Długodziałający agoniści receptora β_2 -adrenergicznego (LABA) odgrywają kluczową rolę w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz astmy. Ich stosowanie prowadzi do poprawy funkcji płuc oraz jakości życia pacjentów. Mimo wysokiej selektywności względem receptorów β_2 leki te nie są pozbawione wpływu ogólnoustrojowego, w tym na układ sercowo-naczyniowy. Wśród skutków stymulacji receptorów β wymienia się między innymi zwiększenie częstości rytmu serca, wzrost ciśnienia skurczowego i glikemii oraz obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego i stężenia potasu w osoczu, jednak znaczenie tych zjawisk pozostaje niepewne. Niniejszy artykuł stanowi przegląd piśmiennictwa dotyczącego bezpieczeństwa kardiologicznego leków z tej grupy.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (3), 144–151

Słowa kluczowe: LABA, astma, COPD, ryzyko sercowo-naczyniowe

ABSTRACT

Long-acting β_2 -agonist (LABA) drugs play crucial role in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. They improve lung function as well as quality of life. Despite high β_2 -selectivity they are not free from systemic activity including influence on cardiovascular system. Stimulation of β receptors increases heart rate, systolic blood pressure and blood glucose concentration, decreases diastolic blood pressure and plasma potassium concentration, but the significance of these changes remains unclear. The purpose of this article is to review the publications in the area of cardiovascular safety of this class of medications.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (3), 144–151

Key words: LABA, asthma, COPD, cardiovascular risk

WPROWADZENIE

Astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*) są zaliczane do przewlekłych chorób układu oddechowego, których wspólną cechą jest obecność czynnościowego zwężenia oskrzeli o charakterze częściowo odwracalnym w przypadku COPD i odwracalnym w przypadku astmy. Według sza-

Adres do korespondencji:

lek. Marcin Michałak
I Katedra i Klinika Kardiologii WUM
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa
tel.: 22 599 19 51, faks: 22 599 19 50
e-mail: marcin.michalak@wum.edu.pl

cunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w 2005 roku z powodu astmy zmarło około 255 000, a w wyniku COPD — ponad 3 miliony osób, co stanowi 5% wszystkich zgonów na świecie [1, 2]. W Polsce obie choroby odpowiadają łącznie za ponad 17 000 zgonów rocznie, a jeszcze częściej są przyczyną hospitalizacji i poszukiwania porady lekarskiej [3]. Choroby obturacyjne płuc stanowią istotny problem społeczny, a ich objawy, które znacznie upośledzają jakość życia, to wyzwanie dla lekarzy i przemysłu farmaceutycznego. Wprowadzenie do terapii na początku lat 90. XX wieku długodziałających β_2 -mimetyków (LABA, *long-acting beta agonists*) istotnie poprawiło funkcję płuc i kontrolę objawów, a w rezultacie — jakość życia pacjentów, jednak tuż po wstępnym entuzjazmie pojawiły się doniesienia stawiające pod znakiem zapytania bezpieczeństwo tej nowoczesnej, jak na tamte czasy, terapii. Mowa tu głównie o dwóch „sztandarowych” badaniach, w wyniku których LABA przypięto „łatkę” leków niebezpiecznych, zwiększających śmiertelność. W pierwszym z nich — brytyjskim *Salmeterol Nationwide Surveillance Study* (SNS) — wykazano nieistotne statystycznie, 3-krotne zwiększenie śmiertelności w grupie pacjentów przyjmujących salmeterol w porównaniu z grupą otrzymującą salbutamol (krótko działającego agonistę receptora β_2) [4]. Z kolei 4-krotnie wyższą śmiertelność, tym razem jednak istotną statystycznie, u pacjentów z astmą otrzymujących salmeterol w porównaniu z placebo obserwowano w przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych badaniu *Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial* (SMART) [5]. Na podstawie wyników badania i po przeprowadzeniu własnego dochodzenia amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w oficjalnym oświadczeniu podkreśliła, że LABA — chociaż nadal użyteczne — powinny być stosowane jedynie u pacjentów z astmą niekontrolowaną, zawsze w połączeniu z lekiem modyfikującym przebieg choroby, czyli glikokortykosteroidem, a czas terapii lekami z tej grupy powinien być zawsze jak najkrótszy [6].

RECEPTORY ADRENERGICZNE β

— WYSTĘPOWANIE I ROLA W ORGANIZMIE

Występowanie receptorów β -adrenergicznych nie ogranicza się wyłącznie do serca i mięśniówki gładkiej układu oddechowego. Można je znaleźć także między innymi w naczyniach obwodowych, mięśniach szkieletowych, tkance tłuszczowej, trzustce oraz macicy. W sercu dominują receptory β_1 stanowiące do 70% wszystkich re-

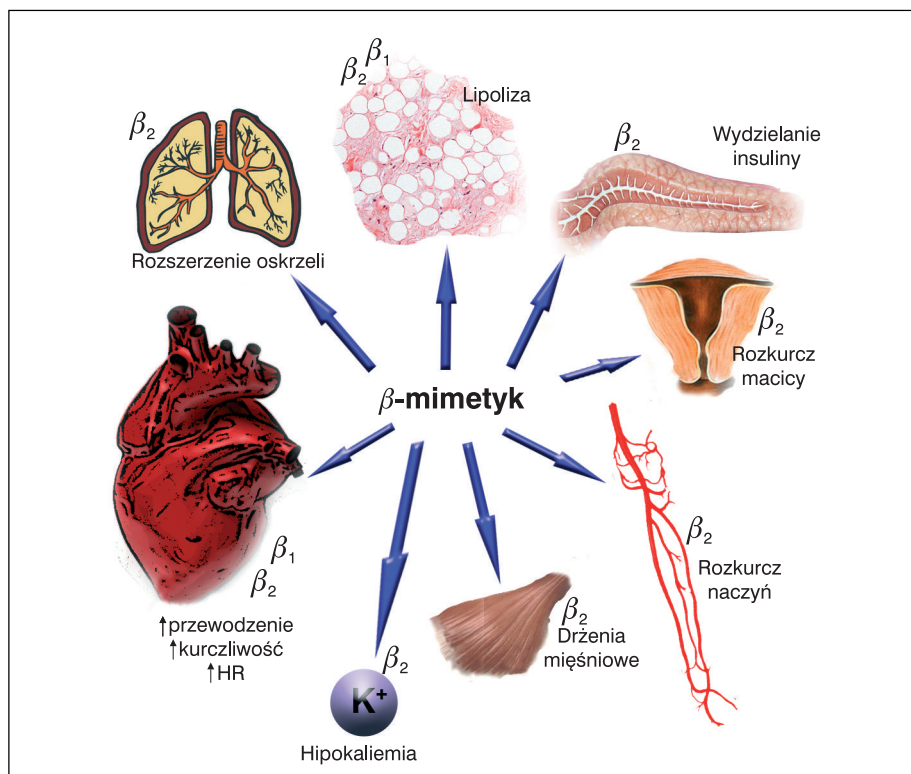
ceptorów β w przedsionkach i do 80% w komorach [7]. Receptory β_1 i β_2 są związane z białkiem G_s , za pośrednictwem którego stymulują cyklazę adenylową do produkcji cyklicznego adenozyńmonofosforanu (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*). Nukleotyd ten pobudza z kolei proteinkinazę A (PKA, *protein kinase A*), która fosforyluje między innymi białko kanałów wapniowych typu L oraz troponinę I. Skutkiem tych reakcji jest zwiększenie napływu wapnia do komórki oraz ułatwienie rozkurczu poprzez zmniejszenie powinowactwa troponiny C do jonów wapnia. Receptory β wywierają także bezpośredni wpływ (bez udziału białka G) na kanały wapniowe typu L, nasilając ich aktywację zależną od depolaryzacji błony komórkowej. Efektem działania agonistów na receptory β jest zwiększenie: częstotliwości rytmu zatokowego (działanie chronotropowe dodatnie), szybkości przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym (działanie dromotropowe dodatnie) oraz kurczliwości komórek mięśnia sercowego (działanie inotropowe dodatnie). Receptor β_2 wiąże się z białkiem G_s istotnie słabiej niż β_1 i jest dodatkowo sprzężony z wywierającym przeciwstawne do G_s działanie białkiem G_i .

W odróżnieniu od receptorów β_1 i β_2 , receptor β_3 — później poznany i początkowo kojarzony jedynie z tkanką tłuszczową — zmniejsza siłę skurczu serca, hamuje aktywację kanału wapniowego typu L oraz zwiększa aktywność kanału NCX (Na^+/Ca^{2+} *exchanger*) odpowiedzialnego za usuwanie wapnia z komórki w sytuacji jej przeładowania tym jonem, co zachodzi na przykład w wypadku niewydolności serca [8].

Co ciekawe, proporcje między receptorami β zmieniają się w stanach patologicznych. W niewydolności serca obserwowano zmniejszenie liczby receptorów β_1 , zachowanie liczby receptorów β_2 oraz zwiększenie liczby receptorów β_3 [9]. Jest to prawdopodobnie naturalny mechanizm obronny przed wzmożonym napięciem układu współczulnego. Obserwacja ta sugeruje także odmienne znaczenie poszczególnych podtypów receptorów β u osób zdrowych i pacjentów z chorobą serca, co może powodować różną odpowiedź układu sercowo-naczyniowego na stymulację egzogennymi i endogennymi agonistami. Efekt pobudzenia receptorów β_1 i β_2 w wybranych narządach i układach przedstawiono na rycinie 1.

ZNACZENIE LABA W FARMAKOTERAPII ASTMY I COPD

Zasady farmakoterapii w astmie różnią się istotnie od tych w COPD. Zgodnie z zaleceniami Światowej Inicjatywy Zwalczenia Astmy (GINA, *Global Initiative for Asthma*)



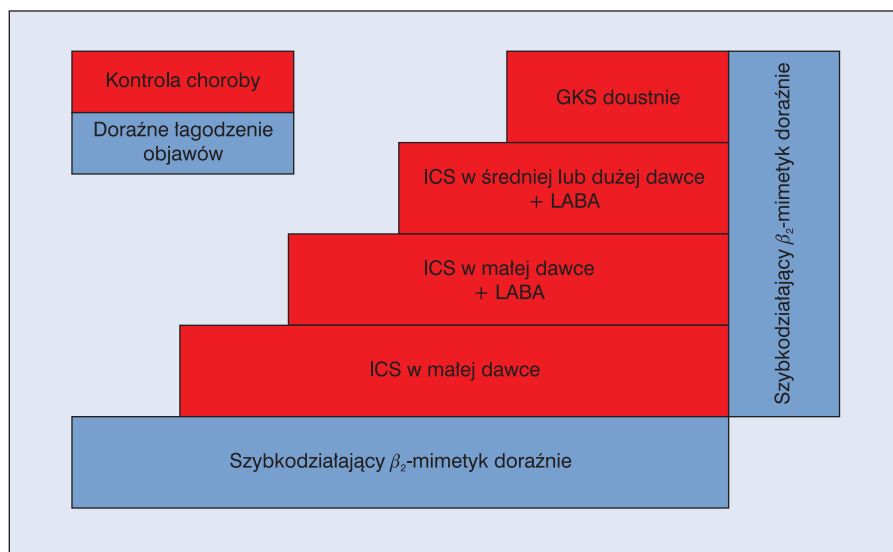
Rycina 1. Efekty pobudzenia receptorów typu β w wybranych narządach i układach człowieka; HR (*heart rate*) — tętno

terapia astmy obejmuje leki kontrolujące przebieg choroby oraz leki doraźnie łagodzące objawy [10]. Pierwsza grupa to substancje przyjmowane codziennie przez dłuższy czas w celu zapewnienia długoterminowej kontroli choroby. Zalicza się do niej: wziewne glikokortykosteroidy (ICS, *inhaled glucocorticosteroids*) stosowane w monoterapii oraz w połączeniu z LABA, doustne glikokortykosteroidy, leki przeciwlukotrienowe, kromony, przeciwciała anty-IgE oraz teofilinę w postaci tabletek o powolnym uwalnianiu. W drugiej grupie znajdują się substancje pozwalające w krótkim czasie złagodzić lub znieść objawy wynikające z ostrego skurczu oskrzeli, to jest szybko działające β_2 -mimetyki wziewne, wziewne leki antycholinergiczne, krótko działająca teofilina oraz krótko działające β_2 -mimetyki doustne. W zależności od stopnia kontroli choroby zaleca się różne schematy leczenia, których nadrzędną zasadą jest stopniowanie intensywności terapii i stosowanie minimalnej liczby oraz dawki leku (bądź leków), która to wyrównanie zapewnia.

Długodziałające β_2 -mimetyki w połączeniu z ICS są preferowaną formą leczenia w przypadku braku dostatecznej kontroli w czasie terapii tymi ostatnimi lekami. W wielu badaniach wykazano, że dodanie LABA do ICS skutkuje lepszą kontrolą objawów, w tym nocnych, zmniejszeniem zużycia β_2 -mimetyków krótko działających

oraz redukcją częstości zaostrzeń [11, 12]. Szczególne korzyści płyną z połączenia obu leków w jednym inhalatorze, co zapobiega samodzielnemu odstawianiu ICS przez pacjenta i daje pewność, że LABA nie są stosowane bez glikokortykosteroidu.

W wypadku COPD leki z grupy LABA odgrywają ważną rolę, umożliwiając uzyskanie rozkurczu mięśniówki gładkiej oskrzeli poprzez działanie na układ adrenergiczny. Oprócz cholinolityków i teofiliny są one lekami pierwszego wyboru, a decyzję o tym, która grupa i w jakim skojarzeniu zostanie zastosowana u konkretnego chorego, podejmuje lekarz na podstawie danych klinicznych, dostępności, tolerancji terapii oraz obecności lub nasilenia działań niepożądanych, chociaż wyniki najnowszych badań sugerują istnienie istotnych klinicznie różnic między grupami [13]. Według najnowszej aktualizacji wytycznych Światowej Inicjatywy Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) regularne stosowanie wziewnych form LABA jest bardziej skuteczne i wygodne niż przyjmowanie krótko działających β_2 -mimetyków (poziom dowódów A) [14]. Istnieje niewielka liczba dowodów na skuteczność połączenia LABA z ICS w ograniczaniu szybkości utraty funkcji płuc w COPD, dlatego obecnie zaleca się jedynie długotrwałą terapię lekiem rozszerzającym oskrzela.



Rycina 2. Ogólne zasady terapii astmy — filozofia łączenia leków kontrolujących chorobę i doraźnie łagodzących objawy; GKS — glikokortykoidy doustne; ICS (*inhaled glucocorticosteroids*) — wziewne glikokortykosteroidy; LABA (*long-acting beta agonists*) — długodziałające β_2 -mimetyki

Tabela 1. Porównanie właściwości wybranych β -agonistów (na podstawie [17])

Agonista receptora β_2	Siła działania (%) na receptor β_2^*	Selektywność ($\beta_2:\beta_1$)	Aktywność wewnętrzna (%)	Przybliżony początek działania (min)	Przybliżony czas działania
Izoprenalina	1	1:1	100	2–5	< 20 min
Salbutamol	0,56	1:1375	4,9	2–3	4–6 h
Salmeterol	8,5	1:85 000	< 2,0	30	> 12 h
Formoterol	20	1:120	20	2–3	> 12 h

*Względem izoprenaliny

W cięższych postaciach choroby stosuje się z powodzeniem różne kombinacje terapii skojarzonej, w tym najczęściej LABA z cholinolitykiem. Wyniki metaanalizy 19 randomizowanych badań, opublikowane w 2008 roku przez Rodrigo i wsp. [15], wskazują, że leczenie chorych na COPD długodziałającymi β_2 -mimetykami nie zwiększa ryzyka zgonu w porównaniu z placebo. Jednak ryzyko zgonu u osób leczonych tylko samym długodziałającym β_2 -agonistą jest wyższe niż u stosujących ten lek długotrwale razem z wziewnym glikokortykosteroidem [15]. Terapia skojarzona lekami rozszerzającymi oskrzela nie tylko zmniejsza objawy i poprawia wskaźniki spirometryczne, ale również poprawia skuteczność leczenia zaostrzenia choroby, co potwierdzono w stosunku do leczenia skojarzonego formoterolem z tiotropium [16].

Przedstawicielami LABA zarejestrowanymi w astmie i COPD są formoterol i salmeterol. Mimo identycznych wskazań klinicznych leki te różnią się między innymi pod względem szybkości i czasu działania oraz aktywności wobec receptora β_2

(tab. 1). Formoterol jest silniejszym agonistą receptora β_2 niż salmeterol, który z kolei jest bardziej lipofilny, co może częściowo tłumaczyć jego późniejszy początek działania [17]. Wymienione leki, stosowane 2 razy na dobę, pozwalają osiągnąć stabilniejszy efekt bronchodylatoryjny oraz zmniejszenie objawów niż stosowani regularnie agoniści krótkodziałający lub placebo [12]. Wykazano, że pozytywny wpływ LABA utrzymuje się do roku, przy bardzo dobrej tolerancji terapii. Zalecane w COPD dawkowanie formoterolu wynosi 4,5–12 μg 2 razy na dobę, a salmeterolu — 25–50 μg 2 razy na dobę; w obu przypadkach leki są podawane drogą wziewną za pomocą inhalatorów ciśnieniowych (MDI, *metered-dose inhaler*) lub proszkowych (DPI, *dry powder inhaler*) [13]. Z kolei dawki LABA zalecane przez GINA w leczeniu astmy to 12 μg w przypadku formoterolu i 50 μg w przypadku salmeterolu [10].

Ogólnoustrojowe działanie LABA jest odpowiedzialne za działania niepożądane, wśród których najczęściej wymienia się: drżenia mięśniowe, kołatanie serca, ból głowy oraz hipokaliemię. Częstość działań niepożądanych

zależy od dawki leku i jest mała, gdy zalecane przez GINA i GOLD wielkości dawek nie są przekraczane. Liczba działań niepożądanych i ich ciężkość mogą częściowo wynikać z ogólnej charakterystyki populacji pacjentów chorych na astmę i COPD. Pacjenci z COPD są zwykle starsi i cierpią na więcej chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba wieńcowa, niewydolność serca oraz zaburzenia rytmu serca (np. migotanie przedsionków) [18].

WPLYW LABA NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

W przypadku zalecanych dawek formoterolu i salmeterolu stężenie aktywnych cząsteczek w osoczu jest bardzo niskie lub praktycznie nieoznaczalne, jednak nadal należy się liczyć z ryzykiem ogólnoustrojowego działania tych leków [19]. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest szczególnie wysokie podczas zaostrzenia choroby, gdy pacjent — by zmniejszyć nasilenie objawów — bez konsultacji z lekarzem zażywa dodatkowe dawki leku.

Jak wcześniej wspomniano, pobudzenie receptorów β_2 prowadzi między innymi do zwiększenia częstości rytmu serca (HR, *heart rate*) — jednej z głównych determinant zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. Wzrost HR może wynikać z bezpośredniego pobudzenia receptorów w sercu, jak również wystąpić jako odruch w reakcji na rozszerzenie łożyska naczyniowego. Skrócenie czasu rozkurczu lewej komory skutkuje spadkiem perfuzji wieńcowej, co dodatkowo utrudnia zbilansowanie podwyższonego zapotrzebowania energetycznego serca. Wzrost HR odpowiada ponadto za zwiększenie sił ścinających oddziałujących na ścianę naczyń, które wspólnie z podwyższonym ciśnieniem tętniczym mogą uszkodzić blaszkę miażdżycową i wywołać ostry zespół wieńcowy [20]. Z jednej strony, w wielu badaniach wykazano negatywną rolę podwyższonych wartości HR w patofizjologii chorób układu sercowo-naczyniowego, a parametr ten zgodnie uznano za czynnik pogarszający rokowanie u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, zawałem lub niewydolnością serca [21, 22]. Z drugiej strony, interwencja farmakologiczna mająca na celu obniżenie HR ogranicza śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, co udowodniono w wielu jednostkach klinicznych [22, 23]. Inną grupę zdarzeń sercowo-naczyniowych, które mogą wystąpić podczas terapii LABA, stanowią zaburzenia rytmu serca wynikające z zaburzeń elektrolitowych (hipopotasemia) i/lub wydłużonego skorygowanego odstępu QT (QTc).

W badaniach nad stosowanymi drogą wziewną nieselektywnymi β -agonistami, takimi jak adrenalina czy izo-

prenalina, wykazano istotne zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego podczas terapii tymi lekami [24]. Choć prawdopodobieństwo takiego działania jest znacznie niższe w przypadku nowych selektywnych β_2 -mimetyków, wpływ LABA na układ sercowo-naczyniowy stał się przedmiotem wielu analiz klinicznych przeprowadzanych zarówno wśród zdrowych ochotników, jak i osób cierpiących na choroby układu krążenia.

W randomizowanym i zaślepionym badaniu przeprowadzonym z udziałem 16 zdrowych ochotników porównywano wpływ różnych dawek salmeterolu i formoterolu, między innymi na HR, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze oraz stężenie potasu. Uczestnicy badania zostali przydzieleni losowo do przyjmowania jednej z trzech dawek formoterolu (24, 48 lub 96 μg), salmeterolu (100, 200 lub 400 μg) lub placebo, a następnie poddani 8-godzinnej monitorowaniu parametrów klinicznych i biochemicznych [25]. Badacze wykazali zależny od dawki wzrost częstości HR oraz obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego i stężenia potasu. Zgodnie z oczekiwaniami zmiany parametrów obserwowano wcześniej w przypadku formoterolu, zaś dłużej utrzymywały się po zastosowaniu salmeterolu.

W innym badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów z łagodną lub umiarkowaną astmą porównywano 4 dawki formoterolu (12, 24, 48 lub 96 μg) względem placebo [26]. W przypadku rekomendowanej dawki 12 μg nie obserwowano negatywnego wpływu na parametry układu sercowo-naczyniowego. Dawka 24 μg powodowała niewielki spadek stężenia potasu (o 0,2 mmol/l) oraz wzrost glikemii (o 32,4 mg/dl), co poza grupą chorych na cukrzycę pozostaje prawdopodobnie bez znaczenia klinicznego. Dawka 48 μg powodowała nieistotny statystycznie wzrost HR, który wynosił około 4 uderzenia/min i jedynie zastosowanie największej badanej dawki formoterolu (8-krotnie większej od zalecanej w astmie!) skutkowało istotnym wzrostem HR i skurczowego ciśnienia tętniczego, wydłużeniem QTc oraz obniżeniem ciśnienia rozkurczowego. Podobnie w badaniu przeprowadzonym u pacjentów z astmą, Kemp i wsp. [27] wykazali, że zastosowanie salmeterolu w dawkach 12,5–100 μg powodowało wzrost HR o 2–5 uderzeń/min w porównaniu z placebo [27]. Istotnych różnic w HR między salmeterolem a placebo u pacjentów z astmą nie wykazano również w badaniu, w którym pacjenci byli poddawani 24-godzinnej monitorowaniu EKG [28]. Co prawda w grupie przyjmującej salmeterol obserwowano istotny statystycznie wzrost ciśnienia tętniczego, jednak biorąc pod uwagę, że wynosił on 1–2 mm Hg, badacze nie uznali tego zjawiska za istotne klinicznie.

Innym parametrem określającym funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego, na który mogą wpływać LABA, jest zmienność rytmu zatokowego (HRV, *heart rate variability*) stanowiąca odbicie napięcia autonomicznego układu nerwowego [29]. Zmniejszenie HRV jest udowodnionym negatywnym czynnikiem rokowniczym w wielu jednostkach chorobowych, takich jak na przykład zawał serca lub przewlekła niewydolność serca [30, 31]. Istotne zmniejszenie tego parametru obserwowano zarówno u pacjentów z zaostrzeniem astmy, jak i bez objawów [32]. W badaniu, w którym oceniano krótkoterminowy wpływ standardowych dawek salmeterolu i formoterolu — leków pobudzających układ współczulny — na HRV u pacjentów z astmą nie obserwowano różnic między wyjściowymi wartościami HRV i po zażyciu leków, jak również między badanymi substancjami [33].

BEZPIECZEŃSTWO LABA

W badaniach klinicznych u pacjentów z astmą wykazano większą skuteczność terapii łączonej LABA i małej dawki ICS niż monoterapii wielokrotną dawką ICS [34]. Równolegle ukazały się wyniki brytyjskiego badania SNS sugerujące zwiększenie śmiertelności u pacjentów przyjmujących LABA [4]. Badaniem objęto 25 180 pacjentów z astmą i poddano randomizacji w proporcji 2:1, odpowiednio, do przyjmowanego w regularnych odstępach czasowych salbutamolu lub salmeterolu. Częstość stosowania ICS w badanej populacji wynosiła 69%. Odnotowano łącznie 74 (54 w grupie salmeterolu *v.* 20 w grupie salbutamolu; $p = 0,25$) zgony, wśród których dominowały zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (29 *v.* 10; $p = 0,308$) oraz astmy (12 *v.* 2; $p = 0,105$). Zdaniem badaczy nie były one związane ze stosowaniem któregośkolwiek z β -mimetyków, a stanowiły jedynie naturalną konsekwencję ciężkiej, niedostatecznie leczonej astmy. Mimo włączenia do badania znacznie ponad 20 tysięcy pacjentów, jego moc statystyczna była nadal zbyt mała, aby wykryć potencjalne różnice w śmiertelności między grupami.

Drugim sztanarowym badaniem, w którym oceniano bezpieczeństwo salmeterolu u pacjentów chorych na astmę, była analiza *Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial* (SMART) [5]. Pacjentów przydzielono losowo do grupy przyjmującej salmeterol w dawce 42 μ g 2 razy na dobę lub placebo jako dodatku do standardowej terapii, a następnie poddawano 28-tygodniowej obserwacji. Po wstępnej analizie danych uzyskanych od 26 355 pacjentów badanie zostało przedwcześnie zakończone z powodu niepokojących wyników, które dotyczyły głównie populacji afro-

amerykańskiej stanowiącej 18% badanych. Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego, na który składały się zgon z przyczyn oddechowych oraz zagrożające życiu zdarzenia niepożądane, była bardzo mała i nie różniła się istotnie między grupami (50 *v.* 36 przypadków; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,91–2,14). Obserwowano natomiast niewielki, ale istotny statystycznie wzrost ryzyka zgonów z przyczyn oddechowych (24 *v.* 11 przypadków; 95% CI 1,06–4,41) oraz zależnych od astmy (13 *v.* 3 przypadki; 95% CI 1,25–15,34), co było związane z przyjmowaniem salmeterolu. Różnice między grupami były najwyraźniejsze w populacji pacjentów rasy czarnej, nie udało się jednak zdefiniować przyczyn leżących u podstaw tego zjawiska. Wśród wszystkich chorych jedynie 47% było wyjściowo leczonych ICS i — jak wykazała analiza retrospektywna — brak ICS istotnie korelował z częstością zgonów z powodu astmy. W badaniu SMART nie wykazano natomiast różnic między grupami pod względem częstości wszystkich zgonów (49 w grupie leczonej salmeterolem *v.* 47 w grupie otrzymującej placebo).

Z kolei w metaanalizie obejmującej 117 badań u pacjentów z astmą poddanych randomizacji do grup leczonej formoterolem ($n = 49\,906$) lub grupy kontrolnej ($n = 18\,098$) nie wykazano różnic między grupami pod względem śmiertelności całkowitej zależnej od astmy oraz z przyczyn sercowych [35]. W grupie leczonej formoterolem obserwowano natomiast istotnie mniej poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z astmą ($> 90\%$ stanowiły hospitalizacje) (0,75% *v.* 1,1%), a ich częstość nie zależała od wielkości zastosowanej dawki. Niestety, mimo ogromnej grupy pacjentów moc statystyczna badania była nadal niewystarczająca, aby móc jednoznacznie stwierdzić istnienie ewentualnych różnic w śmiertelności między leczonymi formoterolem a grupą kontrolną.

Bezpieczeństwo LABA było przedmiotem licznych badań także u pacjentów z COPD. W metaanalizie obejmującej 17 badań, do których włączono w sumie 2853 pacjentów poddanych randomizacji do grupy przyjmującej 50 μ g salmeterolu ($n = 1410$) lub placebo ($n = 1443$), nie wykazano różnic w częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, HR podczas 24-godzinnego monitorowania EKG oraz długości odstępu QT [36]. W mniejszym badaniu przeprowadzonym w grupie 204 pacjentów z COPD oceniano natomiast kardiologiczne bezpieczeństwo formoterolu. W 8-tygodniowym okresie obserwacji nie wykazano istotnych różnic między grupą leczoną dawką 12 μ g formoterolu a grupą otrzymującą placebo pod względem HR (80 *v.* 80), liczby dodatkowych pobudzeń komorowych

(732 v. 650) i nadkomorowych (504 v. 832) oraz epizodów częstoskurczu komorowego (0,4 v. 1,0). Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym była mała w obu grupach (1 w grupie leczonej formoterolem v. 4 w grupie przyjmującej placebo) [37].

Wyniki kilku wcześniejszych badań wiązały zwiększoną śmiertelność z początkową fazą terapii, sugerując, że ryzyko wystąpienia zawału serca u pacjentów ze współistniejącymi COPD i chorobą układu sercowo-naczyniowego jest najwyższe tuż po rozpoczęciu leczenia krótko-działającym agonistą receptora β_2 [38, 39]. W odniesieniu do LABA brakuje jednak podobnych opisów.

Interpretując wyniki dotyczące śmiertelności, należy mieć na uwadze, że duża część zgonów może być wynikiem zaawansowania choroby podstawowej. Hole i wsp. [40] przez 15 lat obserwowali 15 411 mieszkańców dwóch szkockich miejscowości, a następnie analizowali przyczyny zgonów w zależności od wyznaczonej podczas włączenia do badania natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej ($FEV_{1, forced\ expiratory\ volume\ in\ one\ second}$). Badacze wykazali, że ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w tym z przyczyn sercowo-naczyniowych, jest odwrotnie proporcjonalne do wyjściowej wartości FEV_1 . Ponadto obniżona FEV_1 okazała się, obok palenia tytoniu, głównym predyktorem całkowitej śmiertelności i była równie istotna w przewidywaniu zgonu sercowo-naczyniowego, jak stężenie cholesterolu.

NOWE PREPARATY LABA

Od wielu lat trwały poszukiwania nowych, bezpieczniejszych i wygodniejszych w stosowaniu preparatów długo-działających β_2 -mimetyków. Starania te doprowadziły do stworzenia nowej grupy tak zwanych ultra-LABA, czyli „ultra długo” działających β_2 -mimetyków (β_2 -mimetyków stosowanych raz na dobę). Jej przedstawicielem jest indakaterol, zarejestrowany do stosowania w COPD od marca 2010 roku. W przeciwieństwie do swoich poprzedników indakaterol jest przeznaczony do stosowania raz na dobę, a jego szybkość działania jest porównywalna do szybkości działania salbutamolu i formoterolu [41]. Wśród innych zalet indakaterolu wymienia się brak zjawiska tachyfilaksji (obserwowanego podczas długotrwałego stosowania salmeterolu i formoterolu), co najprawdopodobniej wynika z silnej aktywności wewnętrznej. Występujący z częstością 6,8% kaszel poinhalacyjny nie powodował rezygnacji pacjentów ze stosowania leku, jednak jego wpływ na przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów wymaga dalszej obserwacji [42].

Obiecujące dane dotyczą także bezpieczeństwa leku. Łączna analiza danych pochodzących z randomizowanych badań trwających ponad 6 miesięcy u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką COPD, porównujących indakaterol z placebo lub innymi lekami rozszerzającymi oskrzela, nie wykazała istotnego wpływu indakaterolu na częstość zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-mózgowo-naczyniowym, QTc oraz ryzyko arytmii. Nie obserwowano również istotnych różnic, a jedynie trend na korzyść indakaterolu w stosunku do placebo pod względem częstości wszystkich zgonów ($p = 0,056$) [43].

PODSUMOWANIE

Wprowadzenie długodziałających wziewnych β_2 -agonistów było istotnym postępowaniem w terapii astmy i COPD, mimo że w terapii COPD leki te nie działają na inny ważny element tej choroby, mianowicie na wzmożone napięcie układu cholinergicznego. Mimo wysokiej selektywności w stosunku do receptorów β_2 , ich obecność w układzie krążenia czyni realnym ryzyko niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, co znalazło odbicie w ograniczeniach stosowania LABA w terapii astmy. Z uwagi na bardzo małą częstość poważnych incydentów sercowo-naczyniowych badania — w większości przypadków — ograniczają się jedynie do oceny zastępczych punktów końcowych. Brakuje natomiast prospektywnych, randomizowanych badań o odpowiedniej mocy statystycznej służących wykazaniu różnic w zakresie twardych punktów końcowych, jak śmiertelność całkowita lub śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Podczas terapii LABA w zalecanych dawkach obserwuje się niewielki wzrost częstości HR, skurczowego ciśnienia tętniczego, obniżenie ciśnienia rozkurczowego oraz obniżenie stężenia potasu, jednak nadal nie ma bezpośrednich dowodów, aby działanie to miało istotne implikacje kliniczne. Wydaje się, że przestrzeganie podstawowych zasad bezpieczeństwa podczas terapii LABA pozwala ograniczyć ewentualne ryzyko sercowo-naczyniowe do akceptowalnie niskiego poziomu.

PIŚMIENNICTWO

1. <http://www.who.int/respiratory/asthma/scope/en/index.html>
2. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>
3. Szczeklik A (red.). Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005.
4. Castle W., Fuller R., Hall J. i wsp. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *Br. Med. J.* 1993; 306: 1034–1037.
5. Nelson H.S., Weiss S.T., Bleecker E.R. i wsp. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15–26.

6. Chowdhury B.A., Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1169–1171.
7. Traczyk W.Z., Trzebski A. (red.). Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. PZWL, Warszawa 2007.
8. Brodde O.E., Bruck H., Leineweber K. Cardiac adrenoceptors: physiological and pathophysiological relevance. *J. Pharmacol. Sci.* 2006; 100: 323–337.
9. Dessy C., Balligand J.L. Beta3-adrenergic receptors in cardiac and vascular tissues emerging concepts and therapeutic perspectives. *Adv. Pharmacol.* 2010; 59: 135–163.
10. Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J. i wsp. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 143–178.
11. Pauwels R.A., Löfdahl C.G., Postma D.S. i wsp. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1405–1411.
12. Wilding P., Clark M., Thompson Coon J. i wsp. Effect of long-term treatment with salmeterol on asthma control: a double blind, randomised crossover study. *Br. Med. J.* 1997; 314: 1441–1446.
13. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. i wsp. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1093–1103.
14. Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A. i wsp. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 532–555.
15. Rodrigo G.J., Nannini L.J., Rodriguez-Roisin R. Safety of longacting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest* 2008; 133: 1079–1087.
16. Di Marco F., Verga M., Santus P. i wsp. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respir. Med.* 2006; 100: 1925–1932.
17. Hanania N.A., Sharafkhaneh A., Barber R., Dickey B.F. Beta-agonist intrinsic efficacy: measurement and clinical significance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1353–1358.
18. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L. i wsp. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *COPD* 2010; 7: 5–10.
19. Cazzola M., Testi R., Matera M.G. Clinical pharmacokinetics of salmeterol. *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41: 19–30.
20. Giannoglou G.D., Chatzizisis Y.S., Zamboulis C. i wsp. Elevated heart rate and atherosclerosis: An overview of the pathogenetic mechanisms. *Int. J. Cardiol.* 2008; 126: 302–312.
21. Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 967–974.
22. Fox K., Borer J.S., Camm A.J. i wsp. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 823–830.
23. McAlister F.A., Wiebe N., Ezekowitz J.A. i wsp. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 784–794.
24. Stolley P.D. Asthma mortality: a possible explanation of international variations. *Chest* 1973; 63 (supl.): 18S–20S.
25. Guhan A.R., Cooper S., Osborne J. i wsp. Systemic effects of formoterol and salmeterol: a dose-response comparison in healthy subjects. *Thorax* 2000; 55: 650–656.
26. Burgess C., Ayson M., Rajasingham S. i wsp. The extrapulmonary effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 54: 141–147.
27. Kemp J.P., Bierman C.W., Cocchetto D.M. Dose-response study of inhaled salmeterol in asthmatic patients with 24-hour spirometry and Holter monitoring. *Ann. Allergy* 1993; 70: 316–322.
28. Chervinsky P., Goldberg P., Galant S. i wsp. Long-term cardiovascular safety of salmeterol powder pharmacotherapy in adolescent and adult patients with chronic persistent asthma: a randomized clinical trial. *Chest* 1999; 115: 642–648.
29. Aubert A.E., Ramaekers D. Neurocardiology: the benefits of irregularity. The basics of methodology, physiology and current clinical applications. *Acta Cardiol.* 1999; 54: 107–120.
30. Malik M., Farrell T., Cripps T., Camm A.J. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur. Heart J.* 1989; 10: 1060–1074.
31. Ponikowski P., Anker A.D., Chua T.P. i wsp. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 1645–1650.
32. Garrard C.S., Seidler A., McKibben A. i wsp. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma. *Clin. Auton. Res.* 1992; 2: 105–111.
33. Eryonucu B., Uzun K., Güler N. i wsp. Comparison of the short-term effects of salmeterol and formoterol on heart rate variability in adult asthmatic patients. *Chest* 2005; 12: 1136–1139.
34. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994; 344: 219–224.
35. Sears M.R., Ottosson A., Radner F., Suissa S. Long-acting beta-agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 21–32.
36. Ferguson G.T., Funck-Brentano C., Fischer T. i wsp. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. *Chest* 2003; 123: 1817–1824.
37. Campbell S.C., Criner G.J., Levine B.E. i wsp. Cardiac safety of formoterol 12 microg twice daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20: 571–579.
38. Au D.H., Lemaitre R.N., Curtis J.R. i wsp. The risk of myocardial infarction associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 827–830.
39. Meier C.R., Jick S.S., Derby L.E. i wsp. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 1467–1471.
40. Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. i wsp. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 711–715.
41. Battram C., Charlton S.J., Cuenoud B. i wsp. In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled beta(2) adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 317: 762–770.
42. Assessment Report for Onbrez Breezhaler, International Nonproprietary Name: indacaterol. Procedure No. EMEA/H/C/001114 London 2009. Doc. Ref.: EMA/659981/2009; 36.
43. Worth H., Chung K.F., Felser J.M. i wsp. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 571–579.