

Komentarz do artykułu

„Bezpieczeństwo kardiologiczne długodziałających wziewnych β_2 -mimetyków” autorstwa Marcina Michalaka i Krzysztofa J. Filipiaka

Piotr Kuna

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Artykuł autorstwa dr. Michalaka i prof. Filipiaka obejmuje przegląd najważniejszego i najnowszego piśmiennictwa dotyczącego bezpieczeństwa kardiologicznego długodziałających wziewnych β_2 -mimetyków (LABA, *long-acting beta agonists*) stosowanych w leczeniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*). W komentowanej pracy rzetelnie i w bardzo wyważony sposób przedstawiono obecny stan wiedzy. Wiedzę tę można podsumować jednym zdaniem: najczęściej stosowane 2 długodziałające β_2 -mimetyki — formoterol i salmeterol, stosowane u chorych na astmę i COPD w zalecanych dawkach, są lekami całkowicie bezpiecznymi pod względem kardiologicznym. Wniosek ten nie powoduje jednak całkowitego rozproszenia pojawiających się w piśmiennictwie wątpliwości, a nawet przeciwstawnych opinii.

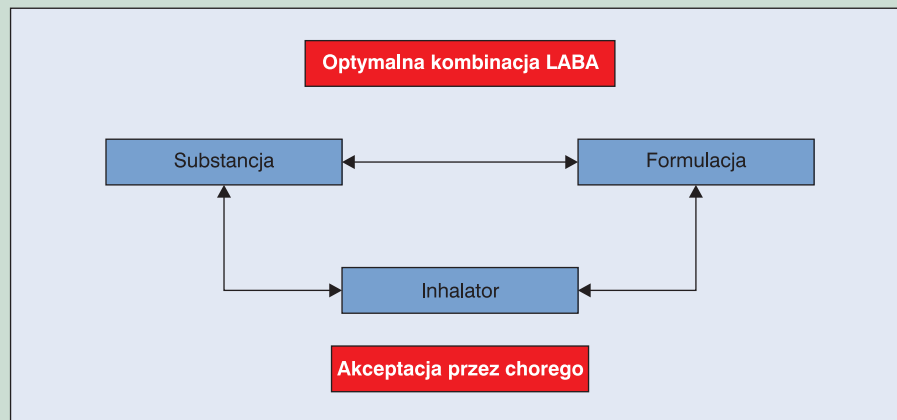
Jaka jest geneza obaw lekarzy i pacjentów dotyczących stosowania LABA? W ostatnich 20 latach opublikowano wiele prac, których celem było ustalenie bezpieczeństwa stosowania LABA, a przede wszystkim tego, w jakim stopniu, jakie preparaty i w jakich dawkach mogą wpływać na parametry sercowo-naczyniowe. Wynika to z faktu, że główną przyczyną zgonów u chorych na astmę i COPD są choroby układu sercowo-naczyniowego. Badacze koncentrowali się głównie na takich parametrach, jak: tętno (EKG metodą Holtera), ciśnienie tętnicze, parametry echokardiograficzne (EF%), zmiany w spoczynkowym badaniu elektrokardiograficznym oraz zmienność rytmu serca (HRV, *heart rate variability*). Oceniano również parametry

biochemiczne, takie jak stężenia potasu i magnezu oraz wartość enzymów uszkodzenia mięśnia sercowego — kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*).

Właśnie wpływ na spoczynkową czynność serca jest najczęściej i najszybciej zauważanym zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów objawem niepożądanym stosowania LABA. Do tej pory nie wiązano z tym elementem istotnych implikacji klinicznych, natomiast w związku ze starszymi pracami, w których donoszono o zwiększonej śmiertelności u pacjentów z podwyższoną spoczynkową częstością serca, powstały obawy, czy przyspieszenie czynności serca po LABA może mieć negatywny wpływ na przeżycie chorego. W badaniu populacyjnym we Francji w okresie między rokiem 1974 i 1994 obserwowano zwiększoną śmiertelność z przyczyn pozasercowych u obu płci oraz z przyczyn sercowych w populacji mężczyzn i u osób o wyższej częstości średniej tętna [1]. Pacjenci w tym badaniu byli podzieleni na 4 grupy w zależności od średniego tętna w spoczynkowym zapisie EKG; najwyższe ryzyko ([RR, *relative risk*] = 2,18) występowało u mężczyzn z rytmem serca powyżej 100/min w porównaniu z osobami z częstością mniejszą niż 60/min. Kolejnym dowodem na istnienie relacji między śmiertelnością a częstością rytmu serca są wyniki grupy badawczej pod kierownictwem Palatini [2], w której analizowano populację osób narodowości włoskiej w wieku ponad 65 lat. W tej grupie stwierdzono istotną zależność między śmiertelnością z przyczyn sercowych u starszych mężczyzn o zwiększonej spoczynkowej częstości rytmu serca. Również wyniki badań *Framingham* [3] oraz *MATISS* [4] potwierdzają tę zależność. W pracach zajmujących się wpływem β_2 -agonistów na częstość rytmu serca we wszystkich oceniających ten parametr badaniach obserwowano podobną tendencję, niezależną od długo-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna
Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. N. Barlickiego
Uniwersytet Medyczny
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź
e-mail: pkuna@barlicki.internetdsl.pl



Rycina 1. Leki wziewne w astmie i w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc — skuteczność i bezpieczeństwo terapii lekami wziewnymi zależą nie tylko od rodzaju substancji farmakologicznej, ale także od jej formulacji i właściwości zastosowanego inhalatora; LABA (*long-acting beta agonists*) — długodziałające wziewne β_2 -mimetyki

ści działania leków. Jedynie siła działania zależała od rodzaju preparatu [5, 6]. Ten efekt jest tłumaczony zarówno jako wynik zwiększonej aktywacji receptorów β_2 znajdujących się w sercu, jak i obserwowanym w wielu badaniach obniżeniem stężenia potasu w surowicy. Tendencja ta występowała zarówno w trakcie leczenia formoterolem, co wykazano w badaniu Burgessa i wsp. [7], jak i po stosowaniu salmeterolu, co wykazali Bennett i wsp. [5]. W badaniu dotyczącym pierwszego leku badacze podawali 12 pacjentom dawki 12, 24, 48 oraz 96 μg w kolejnych dniach i zaobserwowali obniżenie stężenia potasu dopiero po dawce 24 μg ($-0,2$ mmol/l). Z kolei po zastosowaniu dawki 96 μg obserwowano już istotną zmianę badanych parametrów, między innymi obniżenie stężenia potasu ($-0,5$ mmol/l) oraz przyspieszenie częstości rytmu serca ($+9$ uderzeń/min). Potwierdzeniem wyników powyższego badania są wnioski płynące z pracy Lipworth i wsp. [8], że niekorzystny efekt po stosowaniu różnych β_2 -mimetyków jest przede wszystkim związany z dawką leku, a nie jego rodzajem. W badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania dużych dawek formoterolu z aerolizera po zastosowaniu jednorazowo 10 dawek po 12 μg obserwowano wzrost częstości rytmu serca o 25,8 uderzeń/min w 6. godzinie po zażyciu leku [9]. Autorzy tego badania uważają, że nawet zastosowanie dużej dawki formoterolu nie powoduje istotnych klinicznie zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego. Tutaj należy wskazać 3 niezwykle istotne elementy, które zawsze powinny być brane pod uwagę, i to nie tylko przy ocenie skuteczności leków wziewnych podawanych u chorych na astmę i COPD, ale także przy ocenie bezpieczeństwa leczenia. Po pierw-

sze, leki wziewne nie mogą być traktowane tak samo, jak leki podawane doustnie, gdyż działanie leku podawanego wziewnie zależy nie tylko od rodzaju substancji farmakologicznej, ale także od sposobu jej formulacji, a przede wszystkim od rodzaju inhalatora zastosowanego do jej podania (ryc. 1). W zasadzie w prawie żadnej pracy ani metaanalizie dotyczącej LABA nie bierze się pod uwagę nie tylko różnic farmakologicznych między salmeterolem i formoterolem, ale także inhalatora, z jakiego są podawane poszczególne preparaty. Trzeba podkreślić, że jest to największą słabością prac oceniających bezpieczeństwo LABA. Po drugie, LABA mogą być podawane w monoterapii, w połączeniu ze steroidami wziewnymi (ICS, *inhaled glucocorticosteroids*), ale stosowanymi z innego inhalatora, oraz w połączeniu z ICS podawanymi łącznie z tego samego inhalatora. Każdy z tych sposobów podania może powodować istotne różnice w skuteczności i bezpieczeństwie leczenia. Po trzecie, astma i COPD to różne choroby. W astmie ryzyko zgonu jest niskie, więc leczenie samo w sobie powinno być bardzo bezpieczne, z kolei COPD jest chorobą śmiertelną, stąd nawet potencjalnie ryzykowne leczenie, jeżeli pomaga choremu, to może być stosowane. Niestety, powyższe fakty nie są brane pod uwagę nie tylko przez większość lekarzy, ale także przez agencje oceniające leki, na przykład amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), co prowadzi do fałszywych wniosków i złej interpretacji wyników badań. Z taką sytuacją mamy do czynienia, gdy do jednego worka wrzucamy tak naprawdę różne substancje farmakologiczne i różne sposoby ich podawania. Wracając do faktów; najsilniej-

szym punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo leczenia jest przeżycie chorego lub jego zgon. Jeżeli do tego ograniczy się ocenę bezpieczeństwa kardiologicznego leczenia wziewnymi LABA, to tak naprawdę tylko 2 prace wskazują na potencjalne ryzyko zgonu (Castle [10] i Nelsona [11]) i obie dotyczą salmeterolu podawanego niezależnie od leczenia ICS u chorych na astmę. Ponadto zwiększone ryzyko zgonu było związane z zaostrzeniami astmy i zgonami z powodu astmy, a nie powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Nie ma żadnej pracy wskazującej na zwiększone ryzyko zgonu u chorych na astmę leczonych formoterolem podawanym z turbuhalera, a nawet przeciwnie — zgodnie z metaanalizą Searsa i wsp. [12], obejmującą grupę 68 tysięcy chorych, ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych jest u tych chorych niższe niż w przypadku braku leczenia lub stosowania innych β_2 -mimetyków. Należy podkreślić, że w bardzo ważnym badaniu opublikowanym przez Małolepszego i wsp. [13] formoterol podawany z turbuhalera w bardzo dużej dawce (90 μg) chorym w stanie astmatycznym, z wyjściową czynnością serca powyżej 100/min i hipoksemią nie tylko nie prowadził do przyspieszenia czynności serca, ale w miarę ustępowania duszności pod wpływem leku czynność serca zwalniała i choć stężenie potasu się obniżało, to cały czas pozostawało w zakresie wartości prawidłowych, a więc nie dochodziło do hipokaliemii. Niestety, wspomniane wcześniej 2 prace opisujące badania prowadzone w latach 90. ubiegłego wieku dotyczące salmeterolu po włączeniu do różnych metaanaliz badających bezpieczeństwo leczenia LABA, powodują stronnicze wobec innych leków i innych inhalatorów przesunięcie siły statystycznej takiej metaanalizy. Dlatego badacze podzielili się na 2 grupy: takich, którzy podzielają poglądy FDA, i takich, którzy kwestionują poprawność prowadzonych przez nią analiz. Co ciekawe, sama FDA wykonała w 2009 roku najlepszą metaanalizę bezpieczeństwa leczenia LABA, w której nie wykazała żadnego ryzyka kardiologicznego związanego z tą grupą leków, jednak analizy tej nie opublikowano. By ostatecznie rozstrzygnąć wątpliwości, o których wspominałem wcześniej, obecnie na polecenie FDA rozpoczynają się 3 duże badania kliniczne z salmeterolem i formoterolem podawanymi dzieciom i dorosłym z dobrze zdefiniowanych inhalatorów. Celem pierwszorzędowym tych badań jest ocena bezpieczeństwa leczenia u chorych na astmę. Ostatecznych wyników należy oczekiwać za około 2 lata. W mię-

dzynarodowych standardach leczenia astmy, opracowanych przez Światową Inicjatywę Zwalczenia Astmy (GINA, *Global Initiative for Asthma*), w najnowszej rekomendacji zaznaczono, że nie istnieją żadne dane naukowe, jakoby łączne stosowanie LABA z ICS niesło ze sobą jakiegokolwiek ryzyko dla chorego, bez względu na rodzaj stosowanego preparatu i rodzaj inhalatora [14].

Na zakończenie raz jeszcze należy zwrócić uwagę, że wątpliwości, jakie się pojawiają w związku z bezpieczeństwem leczenia za pomocą LABA w astmie, nie dotyczą COPD. Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest nieuleczalną postępującą chorobą obturacyjną oskrzeli. Farmakoterapia w niewielkim tylko stopniu wpływa na dynamikę tej choroby, a przecież głównym celem stosowania farmakoterapii jest opanowywanie objawów i poprawa jakości życia, stąd głównie stosuje się leki o działaniu rozkurczającym oskrzela, w tym LABA. Światowa Inicjatywa Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD, *Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) [15] zaleca długotrwałe stosowanie długodziałających leków rozszerzających oskrzela od stopnia umiarkowanego COPD. Długodziałające wziewne β_2 -mimetyki są stosowane zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z długodziałającymi cholinolitykami (LAMA, *long-acting muscarinic antagonist*), na przykład lek tiotropium.

W przeciwieństwie do astmy oskrzelowej nie wykazano, aby LABA stosowane u pacjentów nieprzyjmujących ICS zwiększały ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych i zgonów. Nie wykazano też, by dołączenie ICS do LABA zwiększało bezpieczeństwo chorych na COPD [16]. Przeprowadzona metaanaliza badań, w których wzięło udział ponad 12 tys. chorych, nie dowiodła różnicy w częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zaostrzeń COPD, zgonów niezależnie od przyczyny, zgonów z przyczyn pulmonologicznych i sercowych. W badaniach nad wpływem formoterolu na układ sercowo-naczyniowy potwierdzono jego minimalny wpływ na rytm serca i stężenie potasu w porównaniu z salbutamolem [17]. Nie wykazano również istotnego klinicznego wpływu proarytmogennego u chorych na COPD w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [18]. W przypadku jakichkolwiek obaw ze strony pacjenta bezpieczną i skuteczną alternatywą w leczeniu COPD jest stosowanie leków antycholinergicznym o długim działaniu; w ostatnio opublikowanych wynikach badania *Prevention Of Exacerbations with Tiotropium* (POET) wykazano, że takie leczenie w porównaniu ze stosowa-

niem salmeterolu może przynieść chorym dodatkowe korzyści [19].

Na podstawie najnowszych wyników badań można stwierdzić, że leczenie astmy i COPD długodziałającymi wziewnymi β_2 -mimetykami, stosowanymi zgodnie z zaleceniami, w typowych dawkach terapeutycznych nie powoduje zwiększenia ryzyka zgonu z powodu powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Chociaż nie było to przedmiotem analizy autorów, to pragnę dodać, że nowoczesne i poprawne leczenie astmy i COPD u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego przynosi istotne korzyści chorym. Leczenie takie nie tylko usuwa dolegliwości wywołane astmą lub COPD, ale istotnie zmniejsza objawy kardiologiczne, dlatego każdy lekarz powinien u osób z chorobami serca wykluczyć współistnienie astmy i COPD lub też zwracać szczególną uwagę na ich optymalne leczenie.

Piśmiennictwo

- Benetos A., Rudnicki A., Thomas F. i wsp. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44–52.
- Palatini P., Thijs L., Staessen J.A. i wsp. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2313–2321.
- Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger R.S. Jr, Cupples L.A. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am. Heart J.* 1987; 113: 1489–1494.
- Seccareccia F., Pannoza F., Dima F. i wsp. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS Project. *Am. J. Public Health* 2001; 91: 1258–1263.
- Bennett J.A., Smyth E.T., Pavord I.D. i wsp. Systemic effects of salbutamol and salmeterol in patients with asthma. *Thorax* 1994; 49: 771–774.
- Bremner P., Woodman K., Burgess C. i wsp. A comparison of the cardiovascular and metabolic effects of formoterol, salbutamol and fenoterol. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 204–210.
- Burgess C.D., 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.
- Lipworth B.J. Risks versus benefits of inhaled beta 2-agonists in the management of asthma. *Drug Saf.* 1992; 7: 54–70.
- Lecaillon J.B., Kaiser G., Palmisano M. i wsp. Pharmacokinetics and tolerability of formoterol in healthy volunteers after a single high dose of Foradil dry powder inhalation via Aerolizer. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 55: 131–138.
- 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.
- 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.
- 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.
- Malolepszy J., Böszörményi Nagy G., Selroos O. i wsp. Safety of formoterol turbuhaler at cumulative dose of 90 μ g in patients with acute bronchial obstruction. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 928–934.
- <http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html>
- <http://www.goldcopd.com/>
- Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A., Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. *Chest* 2009; 136: 1029–1038.
- Rosenkranz B., Rouzier R., Kruse M. i wsp. Safety and tolerability of high-dose formoterol (via Aerolizer) and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2006; 100: 666–672.
- 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.
- Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. i wsp. Tiotropium versus Salmeterol for the prevention of exacerbation of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1093–1103.