

## Komentarz do artykułu

### „Bezpieczeństwo kardiologiczne długodziałających wziewnych $\beta_2$ -mimetyków” autorstwa Marcina Michalaka i Krzysztofa J. Filipiaka

Ryszarda Chazan

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Zgodnie z raportem Światowej Inicjatywy Zwalczania Astmy (GINA, *Global Initiative for Asthma*) [1] obecnie nie zaleca się u chorych na astmę stosowania długodziałających  $\beta_2$ -mimetyków (LABA, *long-acting beta agonists*) w monoterapii. Jeżeli są wskazania do długotrwałego przyjmowania leku rozkurczowego, rekomendowana jest terapia skojarzona — wziewny glikokortykosteroid (ICS, *inhaled glucocorticosteroids*) plus LABA. Na polskim rynku są zarejestrowane 3 preparaty łączone: Seretide, Symbicort i Fostex, na rynku amerykańskim dodatkowo Dulera (połączenie *mometasone furoate* i *formoterol fumarate dihydrate*), co znacznie zwiększa bezpieczeństwo ich stosowania.

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*), zgodnie z uaktualnionym w 2010 roku raportem Światowej Inicjatywy Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD, *Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) [2], zalecane są różne grupy długodziałających leków rozkurczowych: długodziałający cholinolityk (LAMA, *long-acting muscarinic antagonists*), LABA lub ich połączenie MABA (najlepiej ultra-LAMA — tiotropium z ultra-LABA — indakaterolem), a także teofilina i inhibitor PDE4 (roflumilast). W tej grupie skuteczność ICS jest znacznie mniejsza niż u chorych na astmę, ale bezpieczeństwo stosowania LABA jest większe.

Podstawowym ograniczeniem długotrwałego stosowania LABA w monoterapii u chorych na astmę jest zjawisko *down-regulation* receptora  $\beta_2$  i związane z tym

objawy niepożądane. W wyniku długotrwałego leczenia  $\beta_2$ -mimetykami zmniejszona jest ekspresja receptorów  $\beta_2$  na powierzchni komórek, a w konsekwencji następuje ograniczenie odpowiedzi receptora na jego pobudzenie, tak zwana tachyfilaksja. Zjawisko to dotyczy zarówno mięśni gładkich dróg oddechowych, jak i komórek zapalnych i jest ono odwracalne po podaniu ICS. Wiadomo, że ICS aktywują wytwarzanie białek receptorowych  $\beta_2$ -adrenergicznych receptorów. Wykazano, że zwiększają wskaźnik transkrypcji mRNA dla receptora  $\beta_2$ . Według najnowszych badań, w których potwierdzono znaczenie podjednostek  $\beta$  i  $\gamma$  białka G receptora  $\beta_2$ , dowiedziono, że LABA przez ciąg reakcji aktywujących układ tak zwanej kinazy MAP (*mitogen activated protein kinase*) fosforyluje nieczynnny cytoplazmatyczny receptor steroidowy. Przygotowanie receptora *proming* odbywa się prawdopodobnie przez odłączenie od receptora steroidowego białek szoku cieplnego i tak przygotowany przez  $\beta_2$ -mimetyk receptor ICS szybciej się łączy z glikokortykosteroidem. Prawdopodobnie  $\beta$ -mimetyki zwiększają również stężenie inhibitora czynnika transkrypcyjnego NF $\kappa$ B. Dlatego „złotym standardem” jest terapia skojarzona, która zapewnia większą skuteczność i większe bezpieczeństwo. Wysoką skuteczność terapii skojarzonej potwierdziła analiza wyników 77 badań, do których zrandomizowano ponad 21 tys. chorych, w tym ponad 4600 dzieci. Terapia skojarzona LABA/ICS zmniejszała liczbę zaostrzeń [3].

Metaanaliza wyników badań 6 tys. chorych wykazała, że objawy niepożądane u osób, które otrzymywały LABA, w stosunku do tych, którzy stosowali tylko ICS, nie różniły się istotnie (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 1,00; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,97–1,04), natomiast dodanie LABA wiązało się

**Adres do korespondencji:**

prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Pneumonologii i Alergologii WUM  
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa

z poprawą kliniczną i wynikami badań czynnościowych. Brak różnic w występowaniu objawów niepożądanych, jak również brak różnic w liczbie osób rezygnujących z udziału w badaniu uznano za pośredni dowód bezpieczeństwa ich stosowania [4].

W wyniku podawania  $\beta_2$ -mimetyków, zwłaszcza szybko działających, o sile pełnego agonisty (fenoterol, formoterol) występuje przyspieszenie rytmu zatokowego (rzadziej — dodatkowe pobudzenia komorowe, hipokaliemia). W mniejszym stopniu zjawisko to dotyczy częściowych agonistów (salmeterolu i indakaterolu). U osób bez obciążeń ze strony układu krążenia przyspieszenie rytmu zatokowego jest dobrze tolerowane i nie stanowi wskazania do odstawienia  $\beta_2$ -mimetyku. Tachykardia może być jednak niebezpieczna u chorych z niską rezerwą wieńcową oraz u osób z niewydolnością serca. U tych chorych skrócenie okresu rozkurczu w wyniku przyspieszenia czynności serca może nasilać objawy choroby niedokrwiennej serca. U tych osób należy próbować opanować skurcz oskrzeli, stosując leki antycholinergiczne lub terapię skojarzoną, która pozwala na stosowanie mniejszych dawek  $\beta_2$ -mimetyków. Podczas stosowania LABA rzadko dochodzi do objawów niepożądanych ze strony układu krążenia. Obserwuje się je zwłaszcza podczas niekontrolowanego stosowania tych leków i są to: wydłużenie odstępu cQT, hipokaliemia, obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu, które mogą sprzyjać występowaniu zaburzeń rytmu serca. Od wielu lat są prowadzone badania i toczą się dyskusje na temat bezpieczeństwa stosowania  $\beta_2$ -mimetyków. Wcześniejsze wyniki badań sugerowały, że LABA mogą zwiększać ryzyko objawów niepożądanych u chorych na COPD, jednak na podstawie przeprowadzonej metaanalizy 27 randomizowanych badań znajdujących się w bazach *Medline*, *Embase*, *CINAHL*, *Cochrane Controlled Trials Register* (CCTR) nie obserwowano różnic w liczbie zgonów z przyczyn oddechowych (RR 1,09; 95% CI 0,45–2,64), a leczenie skojarzone LABA/ICS w ciężkiej postaci COPD *v.* LABA w monoterapii (RR 0,35; 95% CI 0,14–0,93) zmniejszało ryzyko zgonu [5].

Na podstawie analizy bazy danych z 20 systematycznych przeglądów stwierdzono, że stosowanie LABA w monoterapii zwiększa ryzyko występowania związanych z przebiegiem astmy objawów niepożądanych, natomiast stosowanie LABA w terapii skojarzonej z ICS zmniejsza liczbę hospitalizacji i nie wiąże się ani z większą liczbą zgonów, ani zgonów związanych z astmą, zwłaszcza jeśli oba leki są podawane z jednego inhalatora [6]. Nowe rekomendacje amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), oparte na wynikach metaanaliz, uznają stosowanie LABA łącznie z ICS za bezpieczne.

Długodziałające  $\beta_2$ -mimetyki stosowane zgodnie z zaleceniami są bezpieczne i rzadko bywają przyczyną powikłań kardiologicznych. Wydaje się, że najlepszą kontrolę choroby uzyskuje się w przypadku długotrwałego stosowania terapii skojarzonej w jednym inhalatorze (lepszy *compliance* i niższe ryzyko konieczności stosowania LABA w monoterapii) [7]. Dlatego ta forma leczenia wydaje się najbardziej polecana dla chorych z obciążeniami kardiologicznymi, u których wskazane jest stosowanie leku rozkurczowego.

#### Piśmiennictwo

1. The National Heart, Lung and Blood Institute and The World Health Organization. The Global Initiative for Asthma updated 2010. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
2. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD Updated 2010. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
3. Sindi A.B., Todd D.C., Nair P. Antiinflammatory effects of long-acting  $\beta_2$ -agonists in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2009; 136: 145–154.
4. Ducharme F.M., Ni Chroinin M., Greenstone I., Lasserson T.J. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 12: CD005535.
5. Rodrigo G.J., Nannini L.J., Rodríguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest* 2008; 133: 1079–1087.
6. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. Safety of long-acting  $\beta_2$  agonists for the treatment of asthma: clearing the air. *Thorax* 2011; Apr 21 [artykuł dostępny *on-line*].
7. Sears M.R. LABA The addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011; 17: 23–28.