

Miejsce długodziałających β_2 -mimetyków i wziewnych glikokortykosteroidów w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

The place of long-acting β_2 mimetics and glucocorticosteroid inhalants in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

STRESZCZENIE

Wyniki badań klinicznych dowodzą, że kombinacja długodziałających β_2 -mimetyków i wziewnych glikokortykosteroidów zmniejsza liczbę zaostrzeń i poprawia jakość życia pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w stopniu ciężkim i bardzo ciężkim. Wyniki badań obserwacyjnych sugerują, że wymienione leki mogą poprawiać przeżycie pacjentów z zaawansowaną chorobą, czego nie udało się udowodnić w skrupulatnie skonstruowanym badaniu *Towards Revolution in COPD Health*.

W niniejszym przeglądzie randomizowanych badań klinicznych i dużych metaanaliz zastosowano systematyczną ocenę skuteczności obu grup leków w najważniejszych kategoriach klinicznych oraz bezpieczeństwa ich stosowania.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 6, 439–446

słowa kluczowe: przewlekła obturacyjna choroba płuc, wziewne glikokortykosteroidy, długodziałające β_2 -mimetyki, bezpieczeństwo leku

ABSTRACT

Clinical research has demonstrated that long-acting β_2 mimetics and glucocorticosteroid inhalants in combination alleviate serious or extremely serious chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and improve patients' quality of life. The observation tests made suggest that this medication may increase survival in patients in whom the disease has reached an advanced stage, which has not been demonstrable in the meticulously constructed TORCH tests. In this survey of randomised clinical tests and large

Krzysztof Kędziora,
Jan Marek Słomiński

Klinika Pneumonologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji:

dr n. med. Krzysztof Kędziora
Klinika Pneumonologii GUMed
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (058) 349–25–06
faks: (058) 341–16–77
e-mail: kkedz@gumed.edu.pl

meta-analyses systematic evaluation has been made of both groups of drugs in terms of the most important clinical classifications and safety of use.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, vol. 3, no 6, 439–446

key words: chronic obstructive pulmonary disease, glucocorticosteroid inhalants, long-acting β_2 mimetics, drug safety.



Długodziałające β_2 -mimetyki odgrywają główną rolę w leczeniu objawowym POChP, gdyż zapobiegają lub łagodzą objawy choroby

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) występuje u około 7% ogólnej populacji w Polsce, choruje na nią 8,5% mężczyzn i 4,9% kobiet. Z badań epidemiologicznych wynika, że jest to choroba powszechnie niedoszacowana, dotyczy średnio 7–19% społeczeństwa [1]. W 90% przypadków POChP występuje u palaczy tytoniu, spośród których u 15–20% ona się rozwinię. Główną cechą tej choroby jest mało odwracalne ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Przyczyną tych zmian jest zapalenie, które jest reakcją na palenie papierosów i działanie innych szkodliwych czynników.

PODSTAWOWE INFORMACJE NA TEMAT DŁUGODZIAŁAJĄCYCH β_2 -MIMETYKÓW I WZIEWNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

W celu złagodzenia i zapobiegania objawom choroby, zmniejszenia częstości i ciężkości zaostrzeń, poprawy ogólnego stanu zdrowia, jakości życia oraz zwiększenia tolerancji wysiłku stosuje się leczenie farmakologiczne. **W większości badań nie wykazano, by którykolwiek z obecnie dostępnych leków stosowanych w POChP hamował postępujące upośledzenie czynności płuc rozumiane jako obniżanie się wartości nasilonej objętości jednosekundowej (FEV_1 , *forced expiratory volume in 1 second*). Jedynym badaniem, którego wynik wykazał zmniejszenie ubytku FEV_1 w porównaniu z placebo jest *Towards Revolution In COPD Health* (TORCH). Różnica dla grupy leczonej długodziałającymi β_2 -mimetykami (LABA, *long-acting beta agonists*), wziewnymi glikokortykosteroidami (IGKS, *inhaled glucocorticosteroids*) czy kom-**

binacją leków wyniosła 13–16 ml/rok [2]. Jedynym uznanym sposobem modyfikującym przebieg choroby jest rzucenie palenia papierosów [3]. W niniejszej pracy zostaną omówione dwie duże klasy leków: LABA i IGKS. Skuteczność ich działania zostanie przedstawiona w głównych kategoriach: wpływu na wartość FEV_1 i tempo jego spadku przy stosowaniu leku (modyfikacja FEV_1), poprawę jakości życia (zmniejszenia duszności, zwiększenie wydolności wysiłkowej), zmniejszenie liczby zaostrzeń, zmniejszenie śmiertelności.

LABA

Działanie β_2 -mimetyków polega na rozkurczaniu mięśni gładkich dróg oddechowych poprzez pobudzenie receptorów adrenergicznych β_2 , co zwiększa stężenie cyklicznego kwasu adenylozomonofosforowego i przeciwdziała skurczowi oskrzeli. Działanie bronchodylatacyjne wziewnych β_2 -mimetyków występuje natychmiast w przypadku formoterolu, po około 30 minutach w przypadku salmeterolu; utrzymuje się 12 godzin lub dłużej. Długodziałające β_2 -mimetyki zwiększają przepływ powietrza przez oskrzela, poprawiają opróżnianie płuc w czasie wydechu, zmniejszają dynamiczne rozdęcie płuc w spoczynku i w czasie wysiłku, zwiększają wydolność wysiłkową.

Długodziałające β_2 -mimetyki odgrywają główną rolę w leczeniu objawowym POChP, gdyż zapobiegają lub łagodzą objawy choroby. Są zalecane u chorych w stadium od II (umiarkowana POChP) do IV (bardzo ciężka POChP). Regularne stosowanie długo-

działających leków rozszerzających oskrzela jest skuteczniejsze i wygodniejsze niż stosowanie leków krótkodziałających [4].

Działania niepożądane. Skutki uboczne są przewidywalne i zależne od dawki leku. Pobudzenie receptorów adrenergicznych β_2 może wywołać spoczynkową tachykardię zatokową, a u chorych bardzo podatnych — zaburzenia rytmu serca. U niektórych chorych w starszym wieku, leczonych β_2 -mimetykami w dużych dawkach niezależnie od drogi podawania leku, może być problemem nasilone drżenie mięśniowe, niekiedy uniemożliwiające zwiększanie dawki. Może wystąpić hipokaliemia, zwłaszcza jeśli chory otrzymuje jednocześnie diuretyk tiazydowy, oraz zwiększenie spoczynkowego zużycia tlenu, które nie ma udowodnionego praktycznego znaczenia klinicznego [4].

■ IGKS

Kortykosteroidy kontrolują proces zapalny przez zahamowanie ekspresji aktywowanych genów zapalenia. Są bardzo skuteczne w astmie oskrzelowej, w POChP korzyści są mniejsze. Wykazano, że palenie papierosów obniża siłę działania IGKS poprzez hamowanie aktywności kluczowego enzymu odpowiedzialnego za siłę działania leku — HDAC₂ (deacetylazy histonowej 2). *Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) zaleca stosowanie IGKS u pacjentów z ciężką i bardzo ciężką POChP (FEV₁ < 50% wartości należnej), którzy mają przynajmniej jedno zaostrzenie w ostatnim roku wymagające doustnego steroidu lub antybiotyku* [4]. Wykazano, że leczenie IGKS zmniejsza częstość zaostrzeń i poprawia stan zdrowia, a jego przerwanie może u niektórych chorych spowodować wystąpienie zaostrzenia.

Działania niepożądane. Zależność odpowiedzi od dawki oraz odległe bezpieczeństwo stosowania IGKS w POChP nie są znane. W badaniach długofalowych stosowano GKS jedynie w dawkach umiarkowanych lub dużych.

Do najczęściej stwierdzanych działań niepożądanych IGKS należą: skłonność do siniazenia, grzybice jamy ustnej, zagrożenie zaćmą i jaskrą. Nie wykazano wpływu nowoczesnych GKS na gęstość mineralną kości i częstość złamań, podczas gdy stosowanie octanu triamcynolonu wiązało się z utratą masy kostnej [4].

GŁÓWNE RANDOMIZOWANE BADANIA I METAANALIZY OCENIANE W NINIEJSZEJ PRACY

W niniejszej pracy podjęto się oceny działania LABA i IGKS na podstawie analizy 11 randomizowanych badań trwających co najmniej 12 miesięcy, w których oceniano przede wszystkim skuteczność zestawienia leków LABA + IGKS oraz 3 dużych metaanaliz, gdzie zestawienia dotyczące LABA obejmowały głównie badania trwające krócej niż 6 miesięcy, zaś dotyczące IGKS — badania randomizowane trwające przynajmniej 12 miesięcy (tab. 1, 2).

POSZCZEGÓLNE KATEGORIE OCENY SKUTECZNOŚCI DZIAŁANIA LABA I IGKS

■ Wpływ na wartość FEV₁

Działanie bronchodylatoryjne LABA jest podstawowym mechanizmem działania tej grupy leków. Stąd w dużej metaanalizie w grupie pacjentów z POChP leczonych za pomocą LABA notowano wzrost FEV₁ o 130 ml w porównaniu z placebo ($p = 0,0001$) [18]. Wśród chorych z częściową odwracalnością po krótkodziałających β_2 -mimetykach (SABA, *short-acting beta agonists*) różnica była większa i wyniosła 180 ml, w grupie bez odwracalności — 100 ml [18]. Wziewne glikortykosteroidy nie są zalecane w monoterapii w żadnym stopniu POChP, nie stosuje się ich w celu osiągnięcia krótkotrwałego efektu bronchodylatoryjnego. W analizie indywidualnych wyników 7 randomizowanych badań wykazano, że w trakcie pierwszych 6 miesięcy terapii statystycznie znamienne różnica FEV₁ pomiędzy pacjentami leczonymi IGKS i grupą placebo wyniosła średnio 2,4% war-



Palenie papierosów obniża siłę działania IGKS



Wziewne glikortykosteroidy nie są zalecane w monoterapii w żadnym stopniu POChP

Tabela 1

Zestawienie najważniejszych randomizowanych badań trwających przynajmniej 12 miesięcy

Badanie/ /rok publikacji/ /okres badania	Czas obser- wacji (mies.)	Lek IGKS/LABA	Wiek	FEV ₁ (l)	FEV ₁ (% normy)
CCLS/1999/1992–1994 [5]	36	Budezonid	59	2,38	86
EUROSCOP/1999/1992–1993 [6]	36	Budezonid	52	2,54	77
LHS-2/2000/1994–1995 [7]	40	Triamcynolon	56	2,25	68
ISOLDE/2000/1992–1995 [8]	36	Flutikazon	64	1,46	48
TRISTAN/2003 [9]	12	Flutikazon/salmeterol	63	1,38	47
Szafranski/2003 [10]	12	Budezonid/formoterol	64	0,99	36
Calverley/2003 [11]	12	Budezonid/formoterol	64	0,99	36
TORCH/2007/2000–2005 [12]	36	Flutikazon/salmeterol	65	1,24	45
ISEEC/2007 [13]	18		58	1,97	60
INSPIRE/2007/2003–2004 [14]	24	Flutikazon/salmeterol	64	1,11	39
Aaron/2007/2003–2006 [15]	12	Tiotropium/flutikazon/ /salmeterol [§]	68	1,09	39

[§]tiotropium + placebo/tiotropium + salmeterol/tiotropium + fluticazon + salmeterol

CCLS — *Copenhagen City Lung Study*; EUROSCOP — *European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease*; LHS-2 — *Lung Health Study*; ISOLDE — *Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe*; TRISTAN — *Trial of Inhaled Steroids And long acting beta-2 agonists*; TORCH — *Towards Revolution In COPD Health*; ISEEC — *Inhaled Steroids Effect Evaluation In COPD*; INSPIRE — *Investigating New Standards for Prophylaxis in Reducing Exacerbations*

Tabela 2

Zestawienie najważniejszych metaanaliz badań randomizowanych

Autor analizy/ /rok publikacji	Analizowany lek	FEV ₁ (l lub % N)	Liczba badań o czasie trwania	
			≥ 6 mies.	≥ 12 mies.
Sin/2003 [16]	LABA	1,0–1,5 l		9
	IGKS	0,93–2,54 l	3	5
	LABA + IGKS	0,99–1,42 l	1	2
Gartlehner/2006 [17]	IGKS	36–96% N	1	11
Rodrigo/2008 [18]	LABA	43% N	19	6

N — wartość należna

tości wyjściowej (42 ml w grupie mężczyzn i 29 ml w grupie kobiet) [13], w dużej metaanalizie — 45 ml [16]. Działanie dylatacyjne było mocniej zaznaczone w grupie byłych palaczy, zwłaszcza kobiet [13]. Większą podatność na działanie IGKS zanotowano także u palaczy papierosów poniżej 36 paczkolet [6]. Notowany minimalny wzrost FEV₁ w grupie IGKS nie ma znaczenia klinicznego. Wykazano bowiem, że wzrost FEV₁ o oko-

ło 4% i 112 ml u pacjentów z ciężką postacią POChP powoduje zmniejszenie duszności [19]. Kombinacja leków LABA + IGKS powoduje większy i szybszy przyrost FEV₁ i PEF (*peak expiratory flow*) niż po podaniu LABA; zmiana w parametrach spirometrycznych była zauważalna już po 2 tygodniach leczenia [9], co może korzystnie wpływać na przekonanie pacjenta o skuteczności leczenia i zwiększyć dyscyplinę farmakoterapii [10].

■ Tempo spadku FEV₁ (modyfikacja FEV₁)

Efekt modyfikujący FEV₁ w POChP (gdzie FEV₁ jest uznawane za wskaźnik postępu choroby) próbowano udowodnić w wielu badaniach z IGKS. Przesłanką było przeciwzapalne działanie leku i dominujące w POChP zapalenie. Nie prowadzono zaprojektowanych dla LABA badań z powodu niewielkiego działania przeciwzapalnego leku. Po początkowym efekcie bronchodylatacyjnym, którego maksimum osiąga się po 2 tygodniach leczenia, tempo spadku FEV₁ w grupie pacjentów leczonych za pomocą IGKS i otrzymujących placebo było porównywalne i nie wykazano różnicy w wartościach bezwzględnych [13]. **Badanie TORCH jest obecnie jedynym, w którym wykazano, że monoterapia LABA lub IGKS powoduje zmniejszenie utraty FEV₁ o 13 ml rocznie w porównaniu z placebo, zaś połączenie LABA i IGKS zmniejszało utratę o kolejne 3 ml, co jest równoznaczne ze zwolnieniem postępu choroby [2]. Częściowym wytłumaczeniem tego zjawiska jest mniejsza liczba zaostrzeń w grupach leczonych i tym samym mniejszy ubytek FEV₁ (7–10 ml) z każdym zaostrzeniem [20]. Należy w tym miejscu nadmienić, że najsilniejszym pojedynczym czynnikiem modyfikującym przebieg choroby jest rzucenie palenia papierosów. Zmniejsza ono utratę FEV₁ rocznie o 32 ml w grupie kobiet i 36 ml w grupie mężczyzn [3] — wartości ponad dwukrotnie wyższe niż izolowany, najbardziej optymistyczny efekt farmakoterapii.**

POPRAWA JAKOŚCI ŻYCIA (ZMNIEJSZENIE DUSZNOŚCI, ZWIĘKSZENIE WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ)

W niniejszej pracy ocena jakości życia została przeprowadzona na podstawie podstawowego narzędzia badawczego — kwestionariusza szpitala Świętego Jerzego (SGRQ, *St. George's Hospital Respiratory Questionnaire*). Zmiana o 4 punkty jest interpretowana

jako istotna klinicznie, gdyż powoduje subiektywną i obiektywną poprawę, między innymi wydłużenie dystansu chodu, zmniejszenie odczuwanej duszności przed wysiłkiem i po nim [9]. Pacjenci leczeni LABA deklarowali jakość życia lepszą o 2,8–3,3 punktu w skali SGRQ niż grupa otrzymująca placebo [16, 18]. Średnio efekt był większy u pacjentów leczonych formoterolem (4,8 pkt) niż salmeterolem (2 pkt) [18]. Zastosowanie wziewnych steroidów w monoterapii powoduje niewielki wzrost jakości życia przekładający się istotnie statystycznie na 1,9 punktu w skali SGRQ w porównaniu z placebo w jednej z metaanaliz [17] i tylko 1,4 punktu (nieistotnie statystycznie) w drugiej [16]. Kombinacja leków zmniejsza duszność i użycie leków ratunkowych w większym stopniu niż placebo i pojedyncze leki [9]. Zwiększa liczbę dni bez duszności o 12% w porównaniu z placebo, dni bez wybudzeń o 14%, co średnio daje jeden dzień w tygodniu bez wymienionych objawów [10]. W badaniu *Investigating New Standards for Prophylaxis in Reducing Exacerbations* (Inspire) u 27–30% pacjentów w ciągu 2 lat obserwacji wystąpiła poprawa powyżej 4 punktów w porównaniu z oceną wyjściową, czyli co czwarty chory odczuł subiektywną i obiektywną poprawę [14].

ZMNIEJSZENIE LICZBY ZAOSTRZEŃ

Stosowanie LABA w monoterapii powoduje zmniejszenie liczby zaostrzeń o 21–22% w porównaniu z grupą placebo [16, 18], niezależnie od wyboru leku: salmeterolu czy formoterolu [18]. Długodziałające β_2 -mimetyki wykazują tendencję w zmniejszeniu liczby zaostrzeń w porównaniu z ipratropium (RR [*risk ratio*] = 0,83; p = 0,11), lecz są zdecydowanie mniej skuteczne niż tiotropium (RR = 1,92; p = 0,01) [18]. Wziewne glikokortykosteroidy w monoterapii zmniejszają statystycznie istotnie liczbę zaostrzeń w porównaniu z placebo o 24–33% [16, 17], niezależnie od zastosowanego leku: starszego budezonidu czy nowszego flutikazonu [17].



Badanie TORCH jest obecnie jedynym, w którym wykazano, że monoterapia LABA lub IGKS powoduje zmniejszenie utraty FEV₁



**Kombinacja leków
LABA + IGKS powoduje
dalszą redukcję liczby
zaostżeń w porównaniu
z monoterapią obu
lekami**

Efekt notuje się w postaci umiarkowanej i ciężkiej POChP (RR = 0,66), w postaci łagodnej obserwuje się jedynie słabą tendencję (RR = 0,92) [17]. Pacjenci z FEV₁ poniżej 2,0 l odnoszą korzyść ze stosowania IGKS (RR = 0,75), zaś pacjenci z FEV₁ powyżej 2,0 l takiej korzyści nie odnoszą (RR = 0,96) [17]. Kombinacja leków LABA + IGKS powoduje dalszą redukcję liczby zaostżeń w porównaniu z monoterapią obu lekami, przy czym to głównie IGKS odpowiada za zmniejszenie liczby ciężkich zaostżeń [10], zaś pozytywny efekt IGKS + LABA jest addytywny, a nie synergistyczny [16]. Kombinacji leków przypisuje się bardziej nasilony efekt zapobiegania zaostżeniom wymagającym systemowych steroidów czy wydłużenie czasu do kolejnego zaostżenia [11]. **Wyniki badania TORCH wskazują, że leczenie 4 pacjentów w ciągu roku zapobiega jednemu zaostżeniu, 3 pacjentów zapobiega jednemu zaostżeniu wymagającemu stosowania steroidów systemowo, zaś leczenie 32 pacjentów zapobiega jednej hospitalizacji rocznie** [12]. Jeśli przyjmie się założenie, że pełna rekonwalescencja po zaostżeniu POChP zajmuje 6–8 tygodni [21], to w grupie pacjentów doświadczających 2 zaostżeń rocznie efekt terapeutyczny kombinacji leków przekłada się na zaoszczędzenie 4 tygodni niesprawności pacjenta wraz ze związanymi kosztami socjalnymi i ekonomicznymi [10].

ZMNIEJSZENIE ŚMIERTELNOŚCI CHOROBY

Śmiertelność pacjentów leczonych LABA w metaanalizie była porównywalna z grupą placebo (RR = 0,90; p = 0,2) niezależnie od wyboru leku: salmeterolu czy formoterolu [18]. W metaanalizach randomizowanych badań dotyczących stosowania IGKS u pacjentów z POChP notowano silniejszą tendencję niż w przypadku LABA, chociaż nie osiągnęła ona istotności statystycznej (RR = 0,78–0,81) [16, 17]. W dużym badaniu populacyjnym użycie flutikazonu zmniejszało śmiertelność o 38% (HR [ha-

zard ratio] = 0,62: 0,45–0,85), czego nie obserwowano w grupie leczonej salmeterolem (HR = 0,79: 0,58–1,07) [22], w innym badaniu populacyjnym użycie IGKS i LABA zmniejszało śmiertelność o 52% (HR = 0,48: 0,31–0,73) [22]. W badaniu kohortowym w grupie osób powyżej 65 lat hospitalizowanych z powodu zaostżenia POChP (i z niskim FEV₁), u których następnie zastosowano leczenie za pomocą IGKS, notowano o 24% mniej ponownych hospitalizacji i o 29% mniej zgonów w ciągu roku obserwacji [23]. W analizie indywidualnych wyników 7 randomizowanych badań *Inhaled Steroids Effect Evaluation In COPD* (ISEEC) stwierdzono mniejszą o 27% śmiertelność w grupie pacjentów przyjmujących IGKS w porównaniu z grupą placebo [24]. Największą korzyść odniosły kobiety, byli palacze, pacjenci z FEV₁ poniżej 60% [24]. Niewątpliwie powyższe doniesienia doprowadziły do konstrukcji badania TORCH, którego głównym celem było wykazanie obniżenia śmiertelności w grupie pacjentów leczonych kombinacją leków LABA + IGKS. Stwierdzono w nim bardzo silną tendencję zmniejszenia śmiertelności — redukcja ryzyka względnego wyniosła 17,5% (p = 0,052) [12] i obniżenie śmiertelność o 23% w porównaniu z grupą leczoną samym IGKS [12]. W analizie zgonów 27% przypisano przyczynom sercowo-naczyniowym, 35% oddechowym, 21% rakom. W badaniu *Inspire* przeżycie pacjentów leczonych kombinacją leków LABA + IGKS było dwukrotnie wyższe niż pacjentów leczonych tiotropium [14], chociaż w żadnym badaniu z tiotropium nie stwierdzono zwiększenia śmiertelności [25]. **Wydaje się, że jesteśmy o krok od udowodnienia, że steroidy wziewne zmniejszają śmiertelność w grupie chorych na POChP z FEV₁ poniżej 60% wartości należnej.**

POWIKŁANIA LECZENIA

W przeszłości kwestionowano bezpieczeństwo stosowania LABA u pacjentów z POChP,

podnosząc obawy co do zwiększonej częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Ostatecznie badanie TORCH dowiodło bezpieczeństwa stosowania LABA porównywalnego z placebo w kategorii powikłań sercowo-naczyniowych. Obecnie największej wątpliwości budzi stosowanie IGKS. Z badań obserwacyjnych wynika, że wziewne steroidy wraz z zastosowaną dawką zwiększają ryzyko rozwoju zaćmy i jaskry z otwartym kątem przesączania [17]. Ostatnie powikłanie dotyczy niemal wyłącznie astmatyków, zwłaszcza pacjentów z rodzinnym wywiadem jaskry, u których ryzyko wzrasta wraz z dawką steroidów stosowanych powyżej 3 miesięcy i dotyczy tylko pacjentów stosujących duże dawki leków (RR = 1,44), nie dotyczy leczonych małymi i średnimi dawkami (RR =

0,95) [17]. Podobnej zależności nie obserwowano w grupie pacjentów z POChP [12, 17]. Nie notowano zwiększonego ryzyka utraty tkanki kostnej ani złamań w badaniach randomizowanych [12, 17], natomiast w badaniach obserwacyjnych stwierdzano zwiększone ryzyko złamań innych niż kręgosłupa u pacjentów leczonych dużymi dawkami steroidów (RR = 1,68), złamań kości udowej (RR = 1,19) i obniżenie masy kostnej [17]. Niespodziewanie zauważono, że terapia IGKS w grupie pacjentów z POChP zwiększa ryzyko rozwoju zapalenia płuc w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (18,3–19,6% v. 12,3%), lecz nie zwiększa śmiertelności z tej przyczyny [12, 14]. Wziewne glikokortykosteroidy zwiększają częstość występowania grzybicy jamy ustnej i siniaczenia [6].

PIŚMIENNICTWO

1. Celli B.R. Update on the management of COPD. *Chest* 2008; 133: 1451–1462.
2. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. i wsp. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 332–338.
3. Anthonisen N.R., Connett J.E., Murray R.P. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 675–679.
4. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (Aktualizacja 2006). *Medycyna Praktyczna*, wydanie specjalne 2/2007.
5. Vestbo J., Sorensen T., Lange P. i wsp. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819–1823.
6. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. i wsp. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking: European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
7. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
8. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. i wsp. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297–1303.
9. Calverley P.M., Pauwels R., Vestbo J. i wsp. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
10. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. i wsp. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
11. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. i wsp. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 912–918.
12. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. i wsp. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
13. Soriano J.B., Sin D.D., Zhang X. i wsp. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest* 2007; 131: 682–689.
14. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. i wsp. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 19–26.

15. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. i wsp. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 545–555.
16. Sin D.D., McAlister F.A., Man S.F. i wsp. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003; 290: 2301–2312.
17. Gartlehner G., Hansen R.A., Carson S.S. i wsp. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann. Fam. Med.* 2006; 4: 253–262.
18. 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.
19. Redelmeier D.A., Goldstein R.S., Min S.T. i wsp. Spirometry and dyspnea in patients with COPD: when small differences mean little. *Chest* 1996; 109: 1163–1168.
20. Donaldson G.C., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: epidemiology. *Thorax* 2006; 61: 164–168.
21. Seemungal T.A., Harper-Own R., Bhowmik A. i wsp. Respiratory viruses, symptoms and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1618–1623.
22. Soriano J.B., Vestbo J., Pride N.B. i wsp. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 819–825.
23. Sin D.D., Tu J.V. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 580–584.
24. Sin D.D., Wu L., Anderson J.A. i wsp. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992–997.
25. Barr R.G., Bourbeau J., Camargo C.A., Ram F.S. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2006; 61: 854–862.