

Vliv kouření na léčbu tiotropiem

MUDr. Jana Kociánová

MephaCentrum, a. s., Oddělení TRN, Ostrava

Čtyřletá studie UPLIFT poskytla značný objem dat týkajících se pacientů s CHOPN. Následnou analýzou byl zkoumán vliv kuřáckého návyku v souvislosti s efektem léčby tiotropiem. Z výsledků studie jednoznačně vyplývá léčebný profit pro všechny pacienty s CHOPN, bez ohledu na kuřácký návyk a odůvodnění indikace léčby tiotropiem pro kuřáky.

Klíčová slova: chronická obstrukční plicní nemoc, tiotropium, kuřácký návyk, plicní funkce, exacerbace, kvalita života, mortalita.

Effect of smoking on treatment with tiotropium

The 4-year UPLIFT study provided a vast amount of data on COPD patients. The subsequent analysis addressed the effect of smoking habit in relation to the effect of treatment with tiotropium. The study results clearly indicate a therapeutic benefit for all COPD patients, regardless of the smoking habit and the reasons for treatment with tiotropium in smokers.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium, smoking habit, pulmonary function, exacerbation, quality of life, mortality.

Interní Med. 2010; 12(6): 327–329

Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc je one-mocněním trvale progredujícím, zpravidla pozdě diagnostikovaným, končícím invalidizací, případně i smrtí nemocného. Je to druhá nejrozšířenější neinfekční choroba na světě (1). Pozdní diagnostika brání zpomalení průběhu choroby účinnou léčbou. Nejeefektivnější je terapeutická intervence v časných stádiích choroby. Velké procento nemocných CHOPN (chronickou obstrukční plicní nemocí) jsou kuřáci či bývalí kuřáci. Zvláště pak kuřáci se obávají vyhledat lékaře včas.

Studie UPLIFT (The Understanding Potential Longterm Impacts on Function with Tiotropium) byla 4letou, mezinárodní randomizovanou dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou studií. Probíhala v letech 2003–2008 a účastnilo se 5993 pacientů ze 37 zemí celého světa (2).

Kromě hlavní sledované proměnné, vlivu tiotropia na roční pokles FEV_1 (objemu vzduchu vdechnutého v první sekundě) před a po bronchodilataci (BD), byly sledovány i další ukazatele, jako změna FVC (usilovně vydechnuté vitální kapacity), SVC (pomalu vydechnuté vitální kapacity), čas do první exacerbace a riziko vzniku exacerbace, mortalita, kvalita života, bezpečnost a tolerance léčby.

Obrovský objem dat získaných ve studii UPLIFT umožnil i další subanalýzy. Jednou z takových analýz je posouzení vlivu kouření na plicní funkce v souvislosti s podávanou léčbou – tiotropiem.

Vliv kuřáckého návyku na dlouhodobou léčbu anticholinergiky nebyl do té doby podrobně hodnocen. Posouzení efektu kouření bylo limito-

váno na některé krátkodobé studie s tiotropiem, jako např. ve studii portugalských autorů Mojita, a kol. V této 3 měsíce trvající, dvojitě zaslepené, randomizované studii s 311 účastníky (dokončilo 289) bylo potvrzeno zlepšení průběžné FEV_1 . Bylo to o 102 ml proti placebo u všech zařazených pacientů. Zlepšení v FEV_1 u 80 kuřáků bylo dokonce 138 ml, což je dvakrát více než u 224 exkuřáků, kde byl rozdíl jen 66 ml. Rozdíl mezi kuřáky a nekuřáky však nebyl statisticky významný. Studie ale ukázala, že tiotropium je účinným, dobře tolerovaným a bezpečným lékem, který nezávisle na kuřáckém návyku zlepšil plicní funkci (3).

Studie UPLIFT tedy poskytla daleko objemnější materiál co do počtu pacientů i délky trvání. Následně byla provedena analýza kuřáckého statusu a jeho vlivu na terapii. Hlavní sledovaná proměnná byla opět změna FEV_1 od 30. dne po randomizaci do konce 48. měsíce léčby. Hodnoceny byly i kvalita života prostřednictvím SGRQ, mortalita a exacerbace.

Pacienti byli pro tuto analýzu rozděleni do 3 skupin podle kuřáckého návyku (4). První skupinu představovali setrvalí kuřáci (SK), kteří kouřili po celou dobu studie nejméně 1 cigaretu denně, bylo jich 846, což je 14 %. Druhou skupinu tvořili bývalí kuřáci (BK), tedy ti, co ukončili kouření před randomizací a v abstinenci setrvali během studie, celkem 3534 nemocných, což je 60 %. Třetí skupina nepravidelných kuřáků (NK) byla charakterizována změnou kuřáckého návyku na nejméně 1 návštěvě, celkem 1545 pacientů, tedy 26 %. Ve skupinách nebyl během studie hodnocen přesný počet vykouřených cigaret, avšak díky velkému počtu pacientů bylo

neznámé množství cigaretové zátěže rovnoměrně rozloženo. Průměrný věk, plicní funkce i rozložení ve stádiích podle GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) bylo obdobné (4). Snad jen ve skupině bývalých kuřáků byli pacienti starší, měli těžší obstrukci a bylo zastoupeno více mužů proti setrvalým kuřákům. Ve skupině nepravidelných kuřáků bylo více žen. CHOPN ve stadiu II a III mělo mezi 89–93 % pacientů ve všech jednotlivých skupinách (tabulka 1).

Plicní funkce

Dlouhodobý trend poklesu FEV_1 za rok nebyl ve studii UPLIFT ovlivněn ($SK 51 \pm 4$ ml, $NK 36 \pm 2$ ml, $BK 23 \pm 2$ ml). Dlouhodobý trend poklesu plicní funkce včetně jednotlivých sledovaných parametrů a rozdíl mezi rameny tiotropia i placebo ve všech 3 skupinách byl podobný. Setrvalí kuřáci měli nejnižší před a po BD FEV_1 na počátku studie. Z dlouhodobého hlediska je jasné, že kuřáci měli také nejvyšší dlouhodobý pokles FEV_1 (graf 1).

U všech skupin však bylo podávání tiotropia spojeno se zvýšením před i po BD FEV_1 , která zůstala zvýšena po celé 4 roky. Zlepšení uvedených parametrů u kuřáků bylo výrazně vyšší. U kuřáků to bylo až 125 ml pro FEV_1 oproti bývalým kuřákům, kde došlo k úpravě o 97 ml, i proti nepravidelným kuřákům, kde to bylo jen 55 ml. Reverzibilita obstrukce byla ve všech skupinách podobná mezi 22–24 % (graf 2).

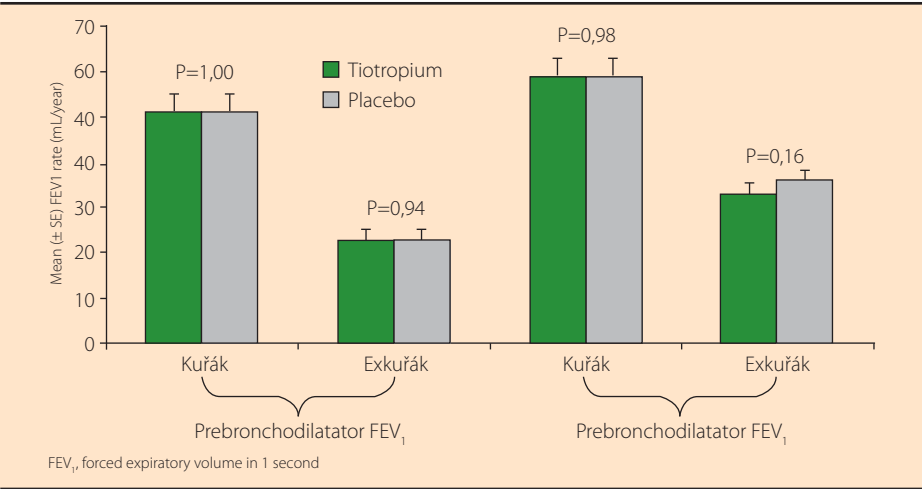
Totéž bylo potvrzeno pro parametry FVC a SVC. Tiotropium zlepšuje parametry plicní funkce ve všech 3 skupinách rozdělených podle kuřáckého statusu. Zlepšení plicní funkce bylo

Tabulka 1. Základní charakteristiky souboru

	Kuřáci			Bývalí kuřáci		
	Všichni	Tiotropium	Placebo	Všichni	Tiotropium	Placebo
N	846	414	432	3534	1743	1791
Muži (%)	66,5	71,5	61,8	77,1	76,4	77,7
Průměrný věk (y)	60,7	60,9	60,5	66,4	66,3	66,4
Průměr GOLD stadia (%)						
– II	52,2	50,5	53,9	43,2	45,3	51,2
– III	40,4	43,0	38,0	45,8	44,1	47,5
– IV	6,4	5,8	6,9	9,3	9,1	9,5
Průměrné předBDT						
– FEV1 (L)	1,19	1,20	1,19	1,06	1,07	1,05
– FEV1 (% predicted)	41,2	41,0	41,4	38,8	39,1	38,4
– FVC	2,72	2,74	2,70	2,59	2,58	2,59
– SVC	2,83	2,87	2,80	2,78	2,78	2,78
Průměrné poBDT						
– FEV1 (L)	1,42	1,43	1,42	1,28	1,29	1,27
– FEV1 (% predicted)	49,2	48,7	49,6	46,9	47,7	46,4
– FVC	3,18	3,20	3,16	3,05	3,04	3,05
– SVC	3,22	3,25	3,18	3,19	3,19	3,18
SGRQ	48,6	48,5	48,8	45,3	45,4	45,1

Intermitentní kuřáci: 1545 = 26 %, průměrné rozložení parametrů obdobné

Graf 1. Roční míra poklesu FEV1 podle kuřáckého statusu



zjištěno v prvním měsíci studie a přetrvalo do 48. měsíce. Numericky bylo zlepšení nejvýraznější u setrvalých kuřáků.

Exacerbace

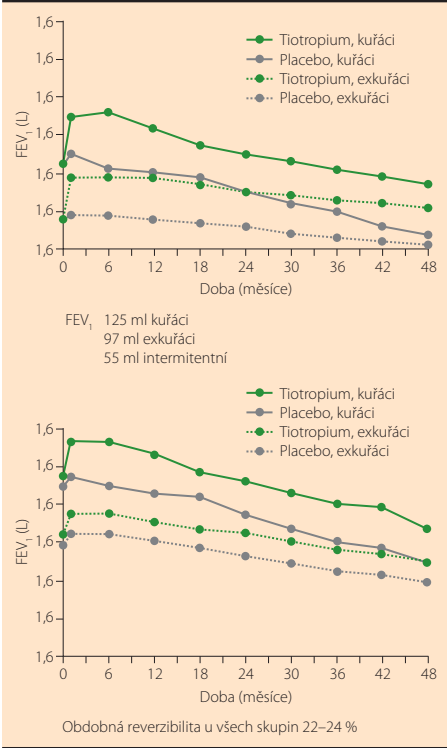
Tiotropium prokazatelně prodlužuje čas do první exacerbace a redukuje riziko vzniku

exacerbací o 19% u setrvalých kuřáků, o 14% u bývalých kuřáků a nejméně o 11% u nepravidelných kuřáků. Tiotropium redukuje frekvenci exacerbací nezávisle na kuřáckém návyku, nejvýznamněji u bývalých kuřáků, a to o 16% proti placebo. Léčba tiotropiem také snížila počet exacerbací vyžadujících hospitalizaci. Snížení

Tabulka 2. Exacerbace

	Hazard ratio (tiotropium/placebo) pro exacerbace		Průměrný počet exacerbací na pacienta za rok		Rate ratio (tiotropium/placebo) pro počet exacerbací na pacienta za rok	
	Odhad	95 % CI	Tiotropium	Placebo	Estimate	95 % CI
Kuřáci (n = 846)	0,80	(0,67, 0,95)	0,67	0,77	0,87	(0,72, 1,04)
Intermitentní (n = 1545)	0,89	(0,79, 1,00)	0,69	0,76	0,90	(0,80, 1,01)
Exkuřáci (n = 3534)	0,85	(0,79, 0,92)	0,69	0,83	0,83	(0,77, 0,90)
Exacerbace vedoucí k hospitalizaci						
Kuřáci (n = 846)	0,91	(0,68, 1,21)	0,14	0,14	0,99	(0,67, 1,46)
Intermitentní (n = 1545)	0,82	(0,68, 0,99)	0,14	0,17	0,87	(0,68, 1,11)
Exkuřáci (n = 3534)	0,87	(0,77, 0,99)	0,16	0,16	0,97	(0,82, 1,16)

Graf 2. Zlepšení plicní funkce: pre- a post-bronchodilační FEV1 během 4 let

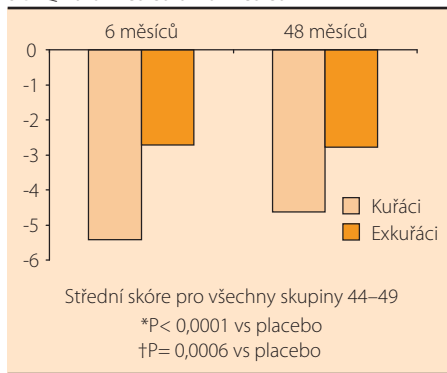


patrné proti placebo u bývalých kuřáků o 13% a nepravidelných kuřáků o 18% nebylo naopak patrné u setrvalých kuřáků. I po stránce exacerbací je možno efekt tiotropia na léčbu u kuřáků hodnotit pozitivně (tabulka 2).

Kvalita života

UPLIFT obecně potvrdila zlepšení kvality života u pacientů s CHOPN. Saint George Respiratory Questionair (SGRQ) je obvyklou metodikou hodnocení kvality života a ne vždy jsou výsledky tak přesvědčivé jako v této studii. Efekt byl potvrzen jak v šestém, tak i ve 48. měsíci léčby a nejvýraznější byl právě ve skupině setrvalých kuřáků a bývalých kuřáků. Rozdíl v celkovém skóre SGRQ překročil práh minimální klinické významnosti. U intermitentních kuřáků byl rozdíl větší v průběhu a menší, statisticky nevýznamný, ve 48. měsíci léčby (graf 3).

Graf 3. Kvalita života: rozdíl v celkovém skóre SGRQ za 6 měsíců a 48 měsíců



Mortalita

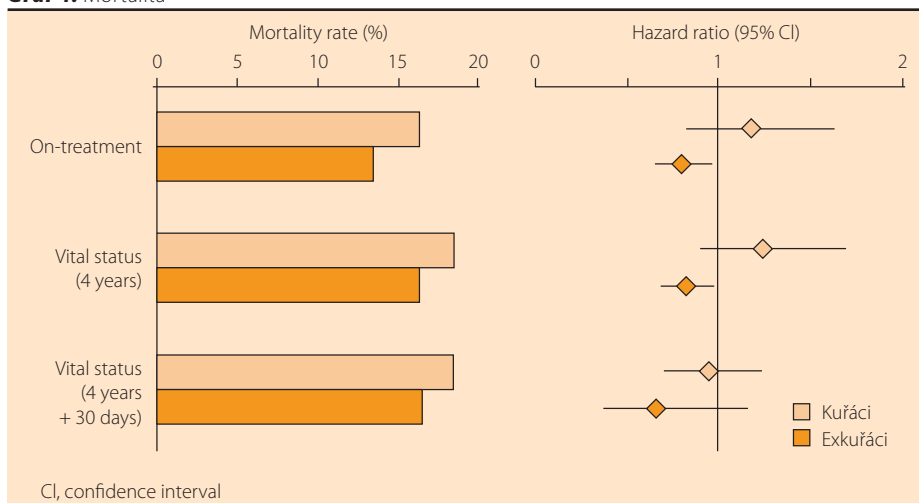
Byla hodnocena ze 3 hledisek: 1. aktuální léčebná perioda od 1. dávky léku po poslední + 30 dní, 2. během doby léčby definované protokolem (4 roky) včetně informací o zdravotním stavu pacientů, kteří studii ukončili předčasně a 3. na závěr 30denního období po období definovaném protokolem (4 roky + 30 dní). Hodnocení životního stavu (vital status) bylo dokončeno u 95 % pacientů během 4 let a jen u 75 % po 30 dnech wash out období. Ve všech metodách hodnocení měli kuřáci nejvyšší mortalitu následování bývalými kuřáky a nepravidelnými kuřáky (graf 4).

Statisticky signifikantní redukce mortality byla potvrzena u bývalých kuřáků (BK) (19% redukce rizika), a to jak v průběhu studie, tak i v protokolem definovaném období studie. Nebyl však potvrzen pozitivní vliv na mortalitu u setrvalých a nepravidelných kuřáků. Otázkou zůstává podíl vyšší kardiovaskulární mortality u SK a NK.

Diskuze

Kouření diskriminuje velkou část pacientů s kuřáckým návykem v terapii CHOPN. Studiemi bylo potvrzeno, že u kuřáků je oslaben efekt inhalačních kortikosteroidů, teofylinová clearance je u kuřáků zvýšena.

Graf 4. Mortalita



Vliv kuřáckého návyku na léčbu dlouhodobými bronchodilataciami nebyl doposud dobře prověřen. Pro ipratropium a tiotropium byly v krátkodobých studiích zjištěny rozporuplné závěry.

UPLIFT ukázal na 850 pacientech se setrvalým kuřáckým návykem, ve 4leté studii, že i kuřáci mohou z terapie tiotropiem profitovat. Samozřejmě že kuřáci mají větší pokles plicní funkce i při této terapii, ale tiotropium zaručuje setrvalé zlepšení plicní funkce proti placebo. Zajímavé je, že v souladu s výsledky studie Mojita a kolegů je zlepšení plicní funkce u kuřáků numericky výrazně vyšší než u exkuřáků.

Podobný pozitivní efekt léčby tiotropiem je v omezení rozvoje a frekvence exacerbací ve všech skupinách s různým kuřáckým návykem. Pouze u hospitalizací byl význam terapie zřetelný jen u bývalých a intermitentních kuřáků. Také kvalita života byla nejvíc pozitivně ovlivněna u setrvalých kuřáků (≥ 4 jednotky SGRQ skóre).

Tiotropium signifikantně redukuje mortalitu u bývalých kuřáků ve všech sledovaných ukazatelích (viz výše) a také v průběhu léčby u intermitentních kuřáků. Příčinou mortality u setrvalých kuřáků může být vyšší riziko kardiovaskulárních komplikací.

Analýza kuřáckého návyku poskytla významné výsledky, měla ale i četné limitace. Jednou z nich byly rozdílné charakteristiky skupin placebo a tiotropia ve všech kuřáckých kategoriích. Následnému studiu je nyní podrobován vliv pohlaví a závažnosti choroby. Dalším faktorem je vliv konkomitantní terapie jako inhalačních kortikosteroidů a teofylinů a oslabení jejich efektu kouřením. Třetím limitujícím faktorem je fakt, že kuřácký návyk nebyl na návštěvách objektivně verifikován a pacienti mohli záměrně svůj kuřácký návyk podhodnocovat. Čtvrtým momentem je rozdělení skupin podle kuřáckého

návyku až následně (post-hoc), nejen podle stavu na počátku studie, ale i v jejím průběhu. Úroveň signifikance výsledků je rozdělením post-hoc omezena, z čehož plyne, že rozdíly měřené mezi skupinami sice souvisí, ale nejsou bezpodmínečně zapříčiněny rozdílnou léčbou jednotlivých skupin.

Konečně předčasné ukončení studie bylo častější v placebové skupině u pacientů s těžším stupněm onemocnění. To mohlo ovlivnit výsledky proti tiotropiu a definitivní výsledný efekt léčby může být větší než pozorovaný.

Závěr

Tiotropium neovlivňuje dlouhodobý pokles plicní funkce ve všech kategoriích rozdělených podle kuřáckého návyku. Tiotropium však jednoznačně zlepšuje před i po bronchodilatační plicní funkce bez ohledu na kuřácký návyk, redukuje riziko vzniku a frekvenci exacerbací ve všech uvedených skupinách a statisticky signifikantně zlepšuje kvalitu života u setrvalých i bývalých kuřáků. Tiotropium také redukuje mortalitu u bývalých kuřáků s tendencí k redukcí u intermitentních kuřáků, ne však u kuřáků setrvalých. Z toho plyne jednoznačný benefit pro všechny léčené pacienty bez ohledu na kuřácký status a opodstatnění k podávání tiotropia i kuřákům.

Zatímco ve světě je možno Spirivu 18 μ g (tiotropium) kuřákům podávat, v České republice pro ně schválena není. Toto diskriminující rozhodnutí neumožňuje léčit pacienty, kteří mají odlišné životní priority či nedostatečnou vůli k ukončení kuřáckého návyku.

Literatura

1. Kašák V. Postavení tiotropia v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci v roce 2007. *Farmakoterapie* 2008; 4(1): 99–106.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive summary, 2005. www.goldcopd.com/guidelineitem.asp, last updated 2007.
3. Moita J, Barbara C, Cardoso J, et al. Tiotropium improves FEV1 in patients with COPD irrespective of smoking status. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 146–151.
4. Tashkin DP, Celli B, Kesten S, et al. Decramer Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010; 35: 287–294.
5. Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004; 363: 731–733.

MUDr. Jana Kociánová

MephaCentrum, a. s., Oddělení TRN
Opavská 962, 708 00 Ostrava-Poruba
satinskajana@seznam.cz