

Μελέτη Uplift: Το Τιotropίο στη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια Κλινική μελέτη διάρκειας 4 ετών

(A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
Donald P. Tashkin, M.D., Bartolome Celli, M.D., Stephen Senn, Ph.D. et al.
N Engl J Med 2008; 359(15):1543-54.

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ: Π. ΜΠΑΚΑΚΟΣ
Λέκτορας Ιατρικής σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μία παγκόσμια επιδημία. Στις 9 Οκτωβρίου 2008 δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό *New England Journal of Medicine* τα αποτελέσματα από τη μελέτη Uplift. Η μελέτη Uplift σύγκρινε σε ασθενείς με ΧΑΠ τη χορήγηση τιotropίου με εικονικό φάρμακο για 4 χρόνια και αξιολόγησε ως πρωτεύοντα στόχο το ρυθμό απώλειας της αναπνευστικής λειτουργίας και ως δευτερεύοντες στόχους την επίδραση του τιotropίου στις παροξύνσεις, την ποιότητα ζωής και τη θνησιμότητα. Στη μελέτη αυτή ήταν ελεύθερη η χορήγηση κάθε διαθέσιμης θεραπείας για το αναπνευστικό, όπως μακράς δράσης β-αγωνιστές και εισπνεόμενα κορτικοειδή στην ομάδα του τιotropίου και του εικονικού φαρμάκου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το τιotropίο δεν είχε διαφορά στην επίδραση στο ρυθμό έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Αντίθετα, μείωσε σημαντικά τις παροξύνσεις, τις σχετιζόμενες με αυτές νοσηλείες και την επαγόμενη αναπνευστική ανεπάρκεια. Επίσης βελτίωσε την ποιότητα ζωής και μείωσε τη ολική θνησιμότητα μειώνοντας σημαντικά και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα.

Πρώτα απ'όλα ο σχεδιασμός της μελέτης βρίσκεται σαφώς πιο κοντά στην καθημερινή πραγματικότητα, υπό την έννοια ότι επιτρεπόταν η λήψη οιασδήποτε αναπνευστικής φαρμακευτικής αγωγής και στην ομάδα ελέγχου (εκτός του τιotropίου). Νομίζω λοιπόν, ότι η εποχή που η ομάδα εικονικού φαρμάκου (placebo) δε λαμβάνει καμία αγωγή πέρασε οριστικά.

Σχετικά με τα αποτελέσματα της μελέτης, το γεγονός ότι η προσθήκη του τιotropίου δεν άλλαξε το ρυθμό έκπτωσης του FEV1 προ και μετά βρογχοδιαστολή (που αποτελούσε και πρωτεύοντα στόχο της μελέτης) υποδεικνύει για ακόμη μια φορά πόσο δύσκολο είναι να τροποποιήσουμε αποτελεσματικά με φαρμακευτικά μέσα τη φυσική πορεία της νόσου. Έτσι γίνεται ακόμη πιο επιτακτική η ανάγκη να τονίζεται σε κάθε ευκαιρία πως μόνο η διακοπή καπνίσματος μπορεί να τροποποιήσει τη φυσική πορεία της ΧΑΠ, αφού αποτελεί τη μοναδική παρέμβαση που μπορεί να ελαττώσει το ρυθμό έκπτωσης του FEV1.

Επίσης η μελέτη Uplift περιέλαβε σε μεγάλο ποσοστό ασθενείς με ΧΑΠ που είχαν διακόψει το κάπνισμα και ίσως αυτό να εξηγεί τον ελαφρώς χαμηλότερο βαθμό έκπτωσης του FEV1 σε σχέση με άλλες παλαιότερες μελέτες.

Το γεγονός ότι περιελήφθησαν στη μελέτη και ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου II είναι ενδιαφέρον, αφού φαίνεται ότι η έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας είναι μεγαλύτερη σε αρχικά στάδια της νόσου σε σχέση με πιο προχωρημένα στάδια και άρα



η παρέμβασή μας πρέπει να είναι έγκαιρη (υπογραμμίζεται έτσι και η ανάγκη όσο το δυνατόν πρωιμότερης διάγνωσης).

Από την άλλη πλευρά το γεγονός ότι το τιotropίο μειώνει σημαντικά τις παροξύνσεις, τις νοσηλείες και βελτιώνει την ποιότητα ζωής μας θυμίζει ακόμη μια φορά πως η ΧΑΠ δεν είναι μόνο σπιρομέτρηση και FEV1. Είναι καιρός να βλέπουμε τη νόσο από άλλο πρίσμα αξιολογώντας πέρα από το λειτουργικό έλεγχο και άλλες παραμέτρους, εξίσου σημαντικές.

Ένα τρίτο ενδιαφέρον εύρημα ήταν η μείωση της αναπνευστικής και της καρδιακής θνησιμότητας. Τονίζεται έτσι η ασφάλεια του φαρμάκου και ακόμη περισσότερο η ευεργετική του επίδραση στην ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Η μελέτη Uplift έδειξε μια τάση για μείωση της θνητότητας που πλησίασε αλλά δεν έφτασε τα όρια στατιστικής σημαντικότητας. Η μελέτη TORCH επίσης απέτυχε οριακά να καταδείξει μείωση της θνητότητας από το συνδυασμό σαλμετερόλης-φλουτικαζόνης. Μέχρι σήμερα μόνο η διακοπή του καπνίσματος και η οξυγονοθεραπεία σε ορισμένους ασθενείς αποτελούν τις παρεμβάσεις που μειώνουν τη θνητότητα της ΧΑΠ, καθώς και η χειρουργική μείωση όγκου του πνεύμονα (lung volume reduction) σε ακόμη πιο περιορισμένη υποομάδα ασθενών.

Συνοπτικά, πρόκειται για μια εξαιρετικά ενδιαφέρουσα μελέτη, με μεγάλο αριθμό ασθενών και πολύ καλή σχεδίαση. Η περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων σε υποομάδες αναμένεται να φωτίσει ακόμη περισσότερο άγνωστες πτυχές αυτής της τόσο συχνής και πολυσύνθετης νόσου, της ΧΑΠ.

Ένα όμως είναι γεγονός: όπως τονίζει και ο JJ Reilly στο editorial για τη μελέτη Uplift, η ΧΑΠ είναι ένα ετερογενές σύνδρομο που περιλαμβάνει αποφρακτικές νόσους που μοιράζονται έκθεση σε κοινούς παράγοντες κινδύνου, αλλά διαφέρουν στους μηχανισμούς και στην απάντηση στη θεραπεία.



Μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη της επίδρασης του Bosentan στη σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

(A randomized, controlled trial of Bosentan in severe COPD.)

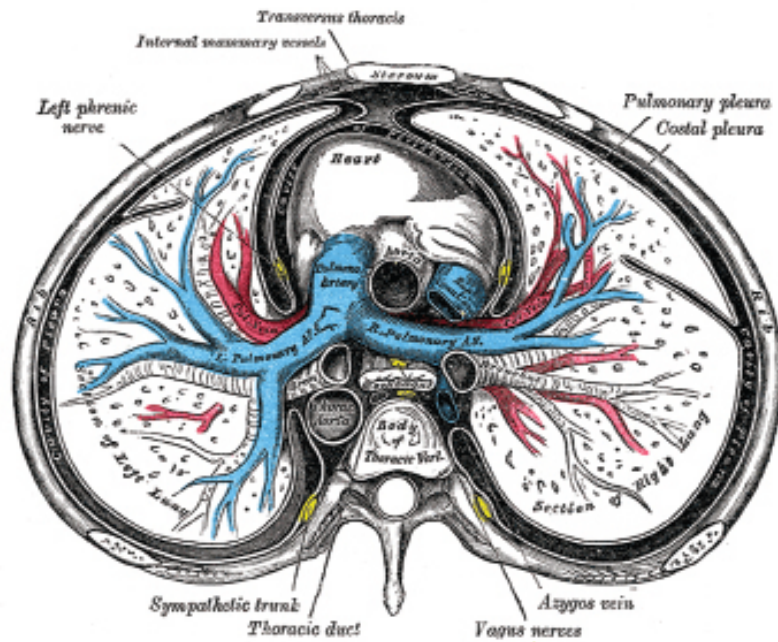
D. Stolz, H. Rasch, A. Linka et al.
Eur Respir J. 2008 Sep; 32(3):619-28

Επιμέλεια: Γ. ΚΟΝΤΟΠΥΡΓΙΑΣ
Πνευμονολόγος, Επιμελητής Νοσοκ. "Metropolitan"

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερα δεδομένα γίνονται γνωστά για την παθοφυσιολογία της πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης, αλλά και της δευτεροπαθούς πνευμονικής υπέρτασης, η οποία συνοδεύει διάφορες νοσηλογικές οντότητες. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να έχουν επιτευχθεί άλματα σε ό, τι αφορά στη θεραπεία και την πρόγνωση των ασθενών. Μία από τις κατηγορίες ουσιών που παίζουν βασικό ρόλο στη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης είναι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης, όπως το Bosentan.

Οι μελέτες συνήθως συμπεριλαμβάνουν ασθενείς που πάσχουν από πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση ή δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση από νοσήματα του συνδετικού ιστού, με κυριότερο εκπρόσωπο το σκληρόδερμα. Στην παρούσα μελέτη εξετάζεται ο ρόλος της θεραπείας με Bosentan στις συνήθεις καρδιοπνευμονικές αιμοδυναμικές παραμέτρους και γενικότερα στην ικανότητα για άσκηση ασθενών, που πάσχουν από σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καθώς είναι γνωστό ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν συχνά πνευμονική υπέρταση κατά την άσκηση.

Πρόκειται για μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη στην οποία συμμετείχαν 30 ασθενείς, που έπασχαν από σοβαρή ή πολύ σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν με μία αναλογία 2 προς 1 σε αγωγή με Bosentan ή αγωγή με placebo αντίστοιχα για 12 εβδομάδες. Η βασική παράμετρος που μελετήθηκε ήταν η απόσταση που διανύθηκε σε εξάλεπτη δοκιμασία βάδισις (6 minute walk distance, 6MWD). Επίσης μελετήθηκαν η επίδραση της αγωγής στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής των ασθενών, στις λειτουργικές δοκιμασίες του



πνεύμονα, στις καρδιακές αιμοδυναμικές παραμέτρους, στη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου και στα πρότυπα αιμάτωσης των πνευμόνων.

Στους ασθενείς που έλαβαν Bosentan για 12 εβδομάδες δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της ικανότητας για άσκηση, όπως αυτή εκτιμάται από την 6MWD, σε σύγκριση με την αντίστοιχη αυτών που έλαβαν placebo (331 ± 123 μέτρα, 329 ± 94 μέτρα αντίστοιχα). Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην πνευμονική λειτουργία, την πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, στη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου καθώς και στην κατά τόπους αιμάτωση των πνευμόνων. Αντίθετα, η μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα μειώθηκε, η κυψελιδοτριχοειδική διαφορά οξυγόνου αυξήθηκε και επιδεινώθηκε η ποιότητα ζωής των πασχόντων από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια που έλαβαν Bosentan. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η από του στόματος χορήγηση του ανταγωνιστή των υποδοχέων ενδοθηλίνης Bosentan, όχι μόνο απέτυχε να βελτιώσει την ικανότη-

τα για άσκηση των πασχόντων από σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, χωρίς σοβαρή πνευμονική υπέρταση στην ηρεμία, αλλά επιδείνωσε την υποξυγοναιμία και γενικά την κατάσταση των ασθενών αυτών.

Η παρούσα μελέτη, αν και ο αριθμός των περιστατικών ήταν μικρός για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, δείχνει πως η κατηγορία αυτή των φαρμάκων δεν έχει ένδειξη στην ομάδα των ανθρώπων που πάσχουν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια με τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (σοβαρή νόσος, όχι σοβαρή πνευμονική υπέρταση στην ηρεμία). Ο μηχανισμός με τον οποίο επιδεινώνεται η οξυγόνωση σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι σαφής, αλλά μάλλον η επιδείνωση της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης είναι αρκετά πιθανή αιτία. Αυτό που μένει να μελετηθεί είναι η δράση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων στην υποκατηγορία εκείνη των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, που παρουσιάζει σοβαρή πνευμονική υπέρταση στην ηρεμία.

