

OPINIA PNEUMOLOGULUI

Anticolinerigicele și efectele cardio-vasculare – între temeri și realitate

Florin Mihălțan, Ruxandra Ulmeanu

Institutul de Pneumologie „Marius Nasta”, București

O trecere în revistă a editorialelor din anul care tocmai a trecut atrage atenția asupra unui subiect „la modă” pentru pneumologi dar care a declanșat controverse în rândul colegilor cardiologi. Astfel, în 2009 și chiar la debutul lui 2010, s-a abordat pe larg subiectul terapiei cu anticolinerigice în BPOC și siguranța lor din punct de vedere cardiovascular. Aceste lucrări ne-au îndreptățit să facem la rândul nostru un bilanț al noutăților legate de această clasă de bronhodilatatoare și impactul lor imediat dar și la distanță asupra aparatului cardio-vascular.

O primă discuție generată la începutul anului 2009, într-un editorial al lui Don D. Sin¹, pleacă de la constatări extrem de realiste și bine argumentate:

- în formele de BPOC ușoare și moderate (Lung Health Study), bolile cardiovasculare au fost cauză de spitalizare pentru jumătate din pacienții cu VEMS cuprins între 55% și 90% din valorile prezise și au reprezentat a doua cauză de deces pentru o pătrime din acești pacienți².
- pacienții cu BPOC prezintă un risc de două-trei ori mai mare de spitalizare³ pentru probleme cardiovasculare.

La extrema cealaltă se situează dovezile mai puțin concludente despre formele severe ale BPOC-ului, stadiul 3 și 4, unde dovezile de suferință cardio-vasculară sunt mai puțin certe. Astfel, doar 14% din pacienții aflați în stadiul 4 au decedat prin ischemie miocardică⁴ iar în studiul TORCH numai 10% dintre pacienți aveau înregistrate ca și cauză de deces evenimentele cardio-vasculare⁵. Cu toate acestea, în prima linie între cauzele de deces din BPOC nu se regăsește insuficiența respiratorie (doar 14%), pe primul loc aflându-se insuficiența cardiacă (37%), pneumonia, precum și evenimentele tromboembolice (28% și respectiv 21%)⁶.

În aceste condiții, *dacă vorbim despre medicație* (aici referindu-ne la anticolinerigice în principal – ipratropiumul, utilizat de 20 de ani și tiotropiumul, din 2002) se naște întrebarea: există oare un risc real prin folosirea pe termen lung a acestui grup de bronhodilatatoare într-o afecțiune cronică? Dezbaterea din literatura de specialitate a împărțit deja lumea medicală în două tabere :

- prima, plecând de la premiza că aceste medicamente inhalatorii au o absorbție redusă la nivelul mucoasei

gastrointestinale și la nivel pulmonar, consideră că riscul de evenimente cardiace (tahicardie etc.) este neglijabil. – a doua tabără susține că există o diferență între anticolinerigicele de scurtă durată și cele de lungă durată în privința mortalității prin complicații cardiovasculare^{7,8}.

Argumentele aduse de ultimul grup se bazează pe rezultatele a 3 studii ample, care demonstrează faptul că riscul de infarct miocardic și de deces prin evenimente cardio-vasculare sub terapia cu anticolinerigice este crescut (risc relativ-1,53 și respectiv 1,80)⁷, indiferent dacă cercetările au fost prospective sau retrospective⁹.

Îngrijorările au fost alimentate suplimentar și de rezultatele obținute de Ogale și colab.¹⁰ care au arătat că folosirea pe termen de 6 luni a ipratropiumului crește considerabil riscul de evenimente cardiovasculare.

Ce se poate reproșa însă acestor studii?

Unele dintre ele⁹ nu au luat în calcul prezența obiceiului de a fuma sau nu au ținut cont de gradul de alterare a funcției pulmonare ca factori de risc pentru aceste evenimente cardiace.

Studiul lui Singh⁷ a fost criticat deoarece a integrat studii placebo controlate alături de studii activ controlate, fără să aprecieze diferențiat întreruperile de terapie.

Studiului lui Ogale¹⁰ i se reproșează lipsa datelor demografice ale pacienților investigați: pacienții veterani de război cu comorbidități numeroase și cu o diversitate a medicației concomitente administrate.

Contra-argumentele care pledează pentru siguranța acestei clase de medicamente se referă în principal la anticolinerigicele cu durată lungă de acțiune.

Rezultate din studiile cu BPOC moderat sau sever, ample ca durată (peste 4 ani) și ca număr de pacienți – peste 59.000, cum este studiul UPLIFT, pledează convingător în acest sens, deoarece riscul de evenimente cardio-vasculare (AVC sau IM) la administrarea pe termen lung a unui anticolinerigic de lungă durată – tiotropium, a fost extrem de redus¹¹.

O metaanaliză recentă a 19 studii¹², arată un risc de mortalitate de numai 0,57.

Metaanaliza lui Celli și colab¹³ realizată pe 30 de studii, incluzând aproape 20.000 de pacienți, demonstrează faptul

că, față de placebo, rata mortalității prin toate cauzele (în principal cardiovasculare) este de doar 3,44 la tiotropium vs 4,10 la grupul control.

Interesantă în acest context general este concluzia lui Rabe⁸ care arată recent că tiotropiumul, luând în calcul toate argumentele actuale, poate fi considerat un medicament sigur, de elecție în BPOC, mai ales instituit în stadiile „precoce” ale BPOC-ului moderat.

Ipratropiumul, așa cum reiese din analiza studiilor retrospective, pare să crească însă prevalența evenimentelor cardiovasculare (fără a exista explicații legate de diferențele farmacologice față de tiotropium, ceea ce lasă însă loc, evident, pentru alte speculații viitoare).

Care este și care va fi realitatea?

Există la acești pacienți mai multe paliere de influențare a mortalității prin complicațiile cardio-vasculare.

Trebuie avute în vedere mai multe coordonate de viitor care să reducă din aceste potențiale erori:

1. folosirea pe scară mai largă a unor instrumente cu sensibilitate crescută de diagnostic, spre exemplu: examenul CT, teste sanguine (troponină, peptidul natriuretic etc.)
2. detectarea precoce și tratamentul prompt al bolii de bază
3. adăugarea în schema terapeutică a terapiei anticoagulante (doar o treime din pacienții care au decedat prin tromboembolism utilizau această medicație)¹, alături de tratamentul adecvat al insuficienței cardiace (diuretice, statine, inhibitori de angiotensinconvertază sau beta blocați).

Concluzia finală, după tot ceea ce am trecut în revistă privind datele și dezbaterile existente în literatura de specialitate în anii 2009-2010, este acesta: anticolinergicele de lungă durată au morbiditate cardiovasculară redusă la administrarea pe termen lung.

Reducerea semnificativă și susținută a ratei declinului funcției pulmonare, la pacienții cu BPOC moderat și la cei cu vârsta sub 50 de ani sau la cei fără medicație anterioară

(subanalize UPLIFT, ERS, Viena 2009) impun realizarea unor ample studii prospective.

Sunt așteptate, de asemenea, rezultatele unei alte cercetări ample, care investighează efectele terapiei cu tiotropium administrat printr-un nou dispozitiv inhalator, recent intrat pe piața europeană – Respimat.

Bibliografie

1. Don D. Sin-Is COPD Really a Cardiovascular Disease? *Chest* 2009; 136: 329-330.
2. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: the Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272:1497-1505.
3. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005; 128:2068-2075.
4. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005-1012.
5. McCarvey LP, John M, Anderson JA, et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62:411-415.
6. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, et al. A post-mortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2009;136:376-380.
7. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300 (12): 1439- 1450.
8. Klaus F. Rabe-Anticholinergic Drugs for the Treatment of COPD Are Safe – Are They? *Chest* 2010;137:1-3.
9. Lee TA, Pickard AS, Au DH, Bartle B, Weiss KB. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 2008; 149 (6): 380-390.
10. Ogale SS, Lee TA, Au DH, Boudreau DM, Sullivan SD. Cardiovascular events associated with ipratropium bromide in COPD. *Chest* 2010; 137 (1): 13-19.
11. Tashkin D. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease *N Engl J Med*. 2009; 360 (2):187.
12. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest*. 2006; 130 (6): 1695-1703.
13. Celli B, Decramer M, Leimer I, Vogel U, Kesten S, Tashkin DP. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest*. 2010; 137 (1): 20-30.