

Zbigniew Doniec

Ocena skuteczności i tolerancji leczenia salmeterolem w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc i astmie oskrzelowej

Klinika Pneumonologii

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy w Rabce – Zdroju

Kierownik Kliniki : prof.nadzw.dr hab.n.med. Zbigniew Doniec

Wstęp:

Dane epidemiologiczne wskazują, że w ostatnich latach obserwuje się tendencje wzrostowe w zakresie zachorowalności, śmiertelności i liczby hospitalizacji z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Szacuje się, że z powodu tej choroby w 2002 roku na świecie zmarło prawie 3 mln osób . Przewlekła obturacyjna choroba płuc charakteryzuje się różnego stopnia upośledzeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, nieodwracalnym lub nie w pełni odwracalnym po podaniu leków rozkurczających oskrzela. Pogorszenie czynności układu oddechowego ma zwykle charakter postępujący. Patomechanizm choroby obejmuje przewlekłe zapalenie, ograniczenie przepływu w drogach oddechowych, dysfunkcję układu śluzowo – rzęskowego, zmiany struktury oskrzeli, zaburzenia równowagi układu proteaz i antyproteaz, stres oksydacyjny w płucach przyczyniające się do postępującego pogorszenia czynności układu oddechowego, objawów duszności z okresami zaostrzeń a w konsekwencji do postępującego inwalidztwa, obniżenia jakości życia, a w skrajnych przypadkach zgonu. Astma oskrzelowa wykazuje podobne tendencje wzrostu częstości występowania jak POChP, jest również na świecie bezpośrednią przyczyną zgonu ponad 100 000 osób rocznie. Jest przewlekłą chorobą zapalną, w patomechanizmie której istotną rolę odgrywają czynniki alergiczne oraz nieswoiste czynniki drażniące, infekcje wirusowe które nasilają objawy nadreaktywności oskrzeli. W leczeniu obydwu przewlekłych chorób stosowane są beta – 2- mimetyki o przedłużonym działaniu, które w przypadku astmy oskrzelowej powinny być stosowane łącznie z preparatami glikokortykosteroidów wziewnych (GKS_w). Ta ostatnia grupa leków stanowi podstawę leczenia

kontrolującego w astmie oskrzelowej, a w POChP stosowana jest u chorych z cięższymi postaciami choroby przy braku kontroli choroby pomimo stosowania leków rozszerzających oskrzela i przy licznych zaostrzeniach

Cel badania

Celem badania była ocena skuteczności leczenia oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu salmeterolu (Pulmoterol™, Lek-am) podawanego za pomocą inhalatora suchego proszku Aerolizer™ u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i astmę oskrzelową.

Cz. I. Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Materiał i metody:

W badaniu wzięło udział 41 061 osób chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w wieku 18 – 80 lat ($61,04 \pm 10,21$) (średnia i odchylenie standardowe), 27 662 mężczyzn (67,7 %) i 13 173 kobiet (32,3%). Badanie zostało przeprowadzone za pomocą standaryzowanego kwestionariusza podczas wizyty chorego u lekarza specjalisty. Wszyscy chorzy mieli rozpoznaną przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) zgodnie z kryteriami BOLD 2009 i od co najmniej od miesiąca przez włączeniem do badania stosowali wziewnie salmeterol. Badanie zostało przeprowadzone na ogólnopolskiej losowej próbie reprezentatywnej dla dorosłych mieszkańców Polski.

Uczestnikami badania byli wybrani losowo lekarze specjaliści prowadzący ambulatoryjną praktykę lekarską, prowadzący pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania i posiadający aktualne prawo wykonywania zawodu.

Metody statystyczne:

W analizie badań zastosowano metody statystyki opisowej i porównawczej. Do analizy wyników użyto programu Statistica 6,0 PL.

Wyniki i omówienie:

W badanej grupie analizowano wykształcenie chorych uczestniczących w badaniu. Wykazano, że najwyższy odsetek badanych osiągnął wykształcenie średnie a najniższy wykształcenie wyższe. Wyniki przedstawiono w **Tabeli 1**.

Tabela 1. Wykształcenie

Wykształcenie	Liczba (n)	%
Podstawowe	13619	36,7
Średnie	17644	47,5
Wyższe	5876	15,8
Ogółem	37139	100,0

Oceniano czynniki ryzyka wystąpienia choroby. Ocena częstości palenia papierosów wykazała, że wśród 35138 osób u których oceniono ten czynnik, 16926 (48,2%) aktualnie nie paliło, zaś 18212 (51,8%) paliło papierosy. Odsetek palących kształtował się w przypadku palenia w przeszłości na poziomie 7435 (36,5%) niepalących a 12938 (63,5%) paliło w przeszłości papierosy. W całej badanej grupie chorych na POChP średnia liczba lat palenia i niepalenia papierosów wynosiła odpowiednio $29,00 \pm 12,20$ i $6,98 \pm 6,51$ a liczba wypalanych papierosów $19,42 \pm 7,93$ /dobę. Szczegółową charakterystykę przedstawiono w **Tabeli 2**.

Tabela 2. Charakterystyka palących papierosy

Palenie	Liczba na dobę ($X \pm SD$)	Liczba lat palenia ($X \pm SD$)	Liczba lat niepalenia ($X \pm SD$)
Palenie aktualnie	$20,97 \pm 8,04$	$29,77 \pm 11,23$	$7,49 \pm 6,28$
Palenie w przeszłości	$20,05 \pm 7,19$	$33,8 \pm 10,92$	$11,51 \pm 7,76$

Analiza zawodowego narażenia na czynniki szkodliwe wykazała, że narażenie takie wystąpiło u 4567 (11,1%) chorych . Podobnie analizując zachorowania w rodzinie na

choroby układu oddechowego wykazano, że choroby te występują u 2836 (8,6%) osób w badanej populacji.

W badanej grupie chorych na POChP oceniono czynniki charakteryzujące przebieg kliniczny choroby. Wykazano, że najczęściej w badanej grupie czas choroby wynosi od 1- 5 lat (35,6%), chorzy u których czas choroby wynosił 0-6 miesięcy stanowili 4,2% badanych. Szczegółową charakterystykę czasu trwania choroby przedstawiono w **Tabeli 3**.

Tabela 3. Czas trwania POChP

Czas choroby	Liczba chorych (n)	%
0-6 miesięcy	1706	4,2
7-12 miesięcy	5529	13,8
1-5 lat	14282	35,6
6-10 lat	10568	26,3
powyżej 10 lat	8071	20,1
Ogółem	40156	100,0

Podstawą do rozpoznania choroby były objawy kliniczne, badania wykazało że u 34685 (84,5%) chorych lekarz mógł takie rozpoznanie postawić na podstawie występowania objawów przewlekłego kaszlu i/lub duszności. Ponadto u chorych wykonywano badania dodatkowe, które pozwoliły na potwierdzenie rozpoznania POChP. Szczegółowa charakterystyka została przedstawiona w **Tabeli 4**.

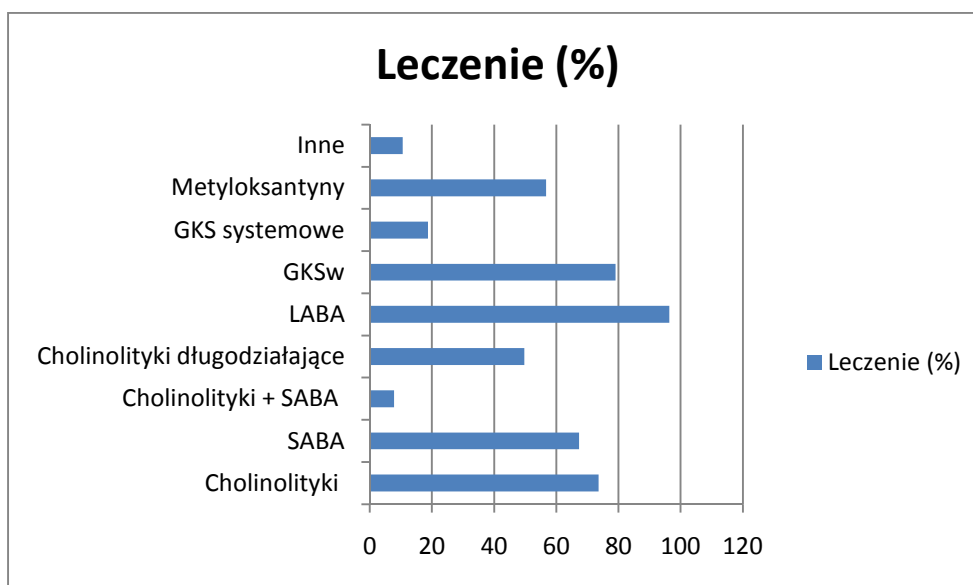
Tabela 4. Badania dodatkowe

Badanie	Badanie wykonane N (%)	Badanie niewykonane N(%)	Ogółem (%)
Spirometria	19597 (47,7)	21464 (52,3)	41061 (100)
Próba rozkurczowa	17619 (42,9)	23442 (57,1)	41061 (100)

W stabilnym okresie choroby wartość średnia wskaźnika pierwszosekundowej nasilonej objętości wydechowej (FEV1) wynosiła 418,78 ± 296,17l/min. W badanej grupie częstość innych chorób wynosiła 8859 (37,0%).

W badanej grupie analizowano stosowanie różnych grup leków. Wykazano, że najczęściej stosowano preparaty glikokortykosteroidów wziewnych i beta – 2 mimetyków o przedłużonym działaniu. Podobnie stwierdzono, że 67,3% chorych stosowało doraźnie beta – 2- mimetyki o krótkim działaniu. Wyniki przedstawiono na **Rycinie 1**.

Rycina 1. Leczenie farmakologiczne



GKS systemowe – glikokortykosteroidy podawane ogólnie

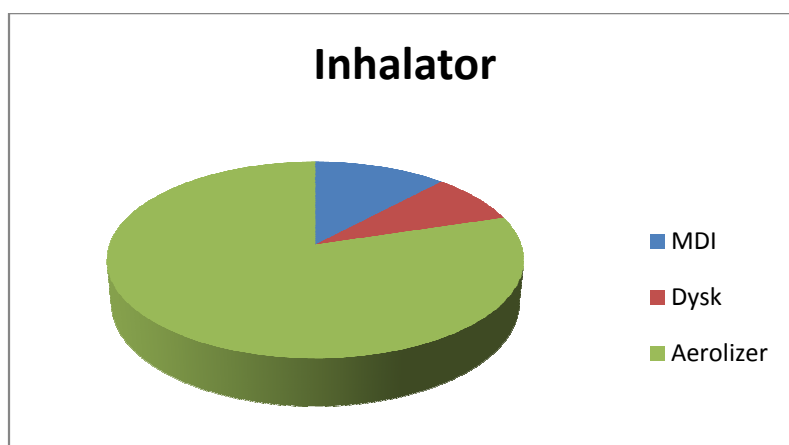
GKSw – glikokortykosteroidy wziewna

LABA – długodziałające beta – 2- mimetyki

SABA – krótkodziałające beta – 2- mimetyki

W badanej grupie do podawania leków wziewnych stosowano różne rodzaje inhalatorów - MDI (Metered Dose Inhalers) inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem (n=5014), inhalatory proszkowe – Dysk (n=3486) i Aerolizer (n=33428). Wartości te przedstawiono na **Rycinie 2**.

Rycina 2. Rodzaje stosowanych inhalatorów



Celem oceny skuteczności zastosowanego leczenia, badano zachowanie się objawów klinicznych - kaszlu z wykrztuszaniem wydzieliny oraz duszności. Określono również wpływ objawów na jakość życia chorego. Wykazano, że u 41,9% występował kilkanaście razy dziennie kaszel w wykrztuszaniem wydzieliny, duszność przy niewielkim wysiłku u 43,5% chorych, a w spoczynku u 5,9%. Choroba miała znaczący wpływ na jakość życia u 17,8% badanych. Szczegółową analizę wyników przedstawiono w **Tabeli 5**.

Tabela 5. Objawy kliniczne i ich wpływ na jakość życia

Parametr		Liczba chorych	%
Kaszel z wykrztuszaniem	Brak	1511	3,7
	Kilka razy dziennie	18343	45,4
	Kilkanaście razy dziennie	16938	41,9
	Częsty	3599	8,9
Duszności	Brak	781	1,9
	Przy dużym wysiłku	19650	48,6
	Przy niewielkim wysiłku	17574	43,5

	W spoczynku	2403	5,9
Wpływ objawów na jakość życia	Brak	793	2,0
	Niewielki	11409	38,4
	Umiarkowany	20880	51,8
	Znaczący	7157	17,8

Częstość zaostrzeń w ciągu ostatniego roku w badanej grupie wynosiła $3,04 \pm 3,38$. Badano również częstość akcji serca która wynosiła $78,47 \pm 6,97$ /min.

Ogólna ocena samopoczucia w skali 1 – 10 wykazała, że średnia ocena samopoczucia w badanej grupie wynosiła $6,02 \pm 1,66$ pkt. Szczegółową analizę odsetkową występowania poszczególnych ocen przedstawiono na **Rycinie 3**.

Rycina 3. Ogólna ocena samopoczucia (skala 1- 10 pkt) (%)

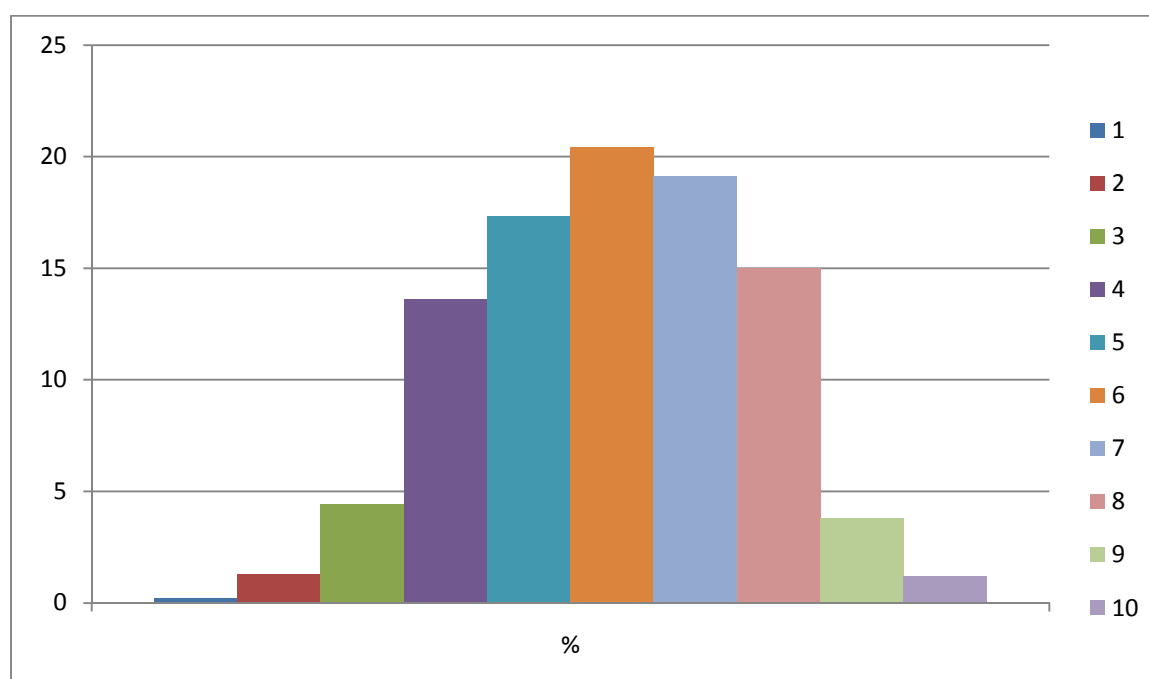


Tabela 6. oraz **Rycina 4.** przedstawia ogólną subiektywną ocenę skuteczności leczenia stosowanego w ostatnim miesiącu przed badaniem. Średnia wartość w skali

1-5 pkt wynosiła 4,272 mediana 5,000. Jako skuteczne lub bardzo skuteczne zastosowane leczenie uznało 81,1% chorych na POChP.

Tabela 6. Ocena skuteczności leczenia

Ocena	Liczba chorych	%
Nieskuteczne	71	0,2
mało skuteczne	1490	3,7
umiarkowanie skuteczne	6046	15,0
Skuteczne	18629	46,1
bardzo skuteczne	14153	35,0
Ogółem	40389	100,0

Rycina 4. Ocena skuteczności leczenia (%)

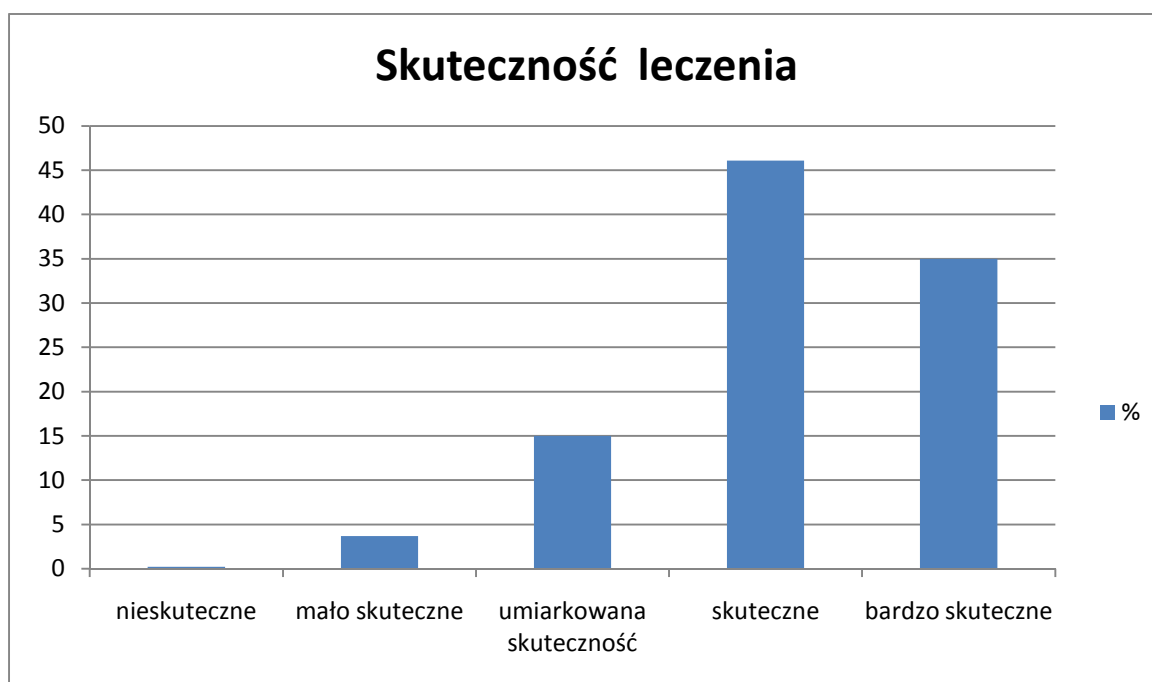
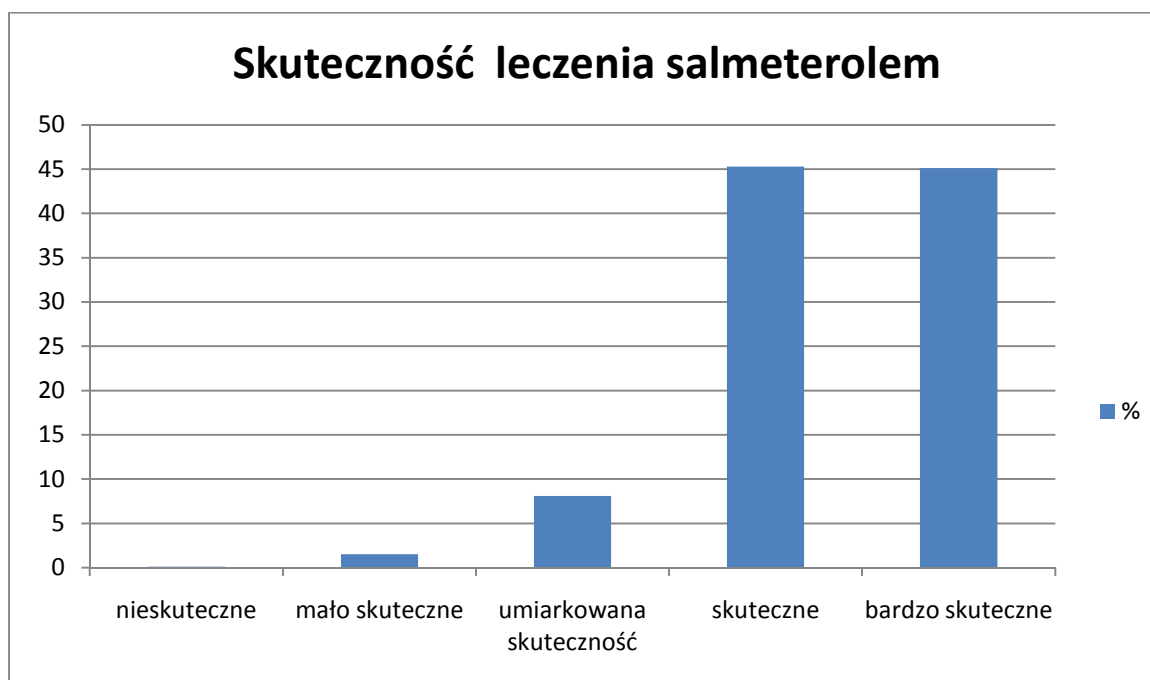


Tabela 7. oraz **Rycina 5.** przedstawia ogólną subiektywną ocenę skuteczności leczenia salmeterolem w ostatnim miesiącu przed badaniem. Jako skuteczne lub bardzo skuteczne leczenie salmeterolem uznało 90.4% badanych.

Tabela 7. Ocena skuteczności leczenia salmeterolem

Ocena	Liczba chorych	%
Nieskuteczne	29	0,1
mało skuteczne	609	1,5
umiarkowanie skuteczne	3264	8,1
Skuteczne	18268	45,3
bardzo skuteczne	18194	45,1
Ogółem	40364	100,0

Rycina 5. Ocena skuteczności leczenia salmeterolem (%)



Objawy niepożądane stosowanego leczenia (ogólne) stwierdzono u 2,4 % (945) badanych chorych. W przypadku oceny objawów niepożądanych przy stosowaniu salmeterolu odsetek ten był niższy i wynosił 2,0% (818) badanej populacji.

Kolejnym elementem badania, była analiza zależności pomiędzy poszczególnymi ocenianymi czynnikami. W przypadku POChP powszechnie podkreślany jest udział dymu tytoniowego jako elementu ryzyka rozwoju choroby i powikłań jej przebiegu. Wykazano, że wzrost liczby aktualnie wypalanych papierosów wiąże się

z większym nasileniem objawów kaszlu oraz duszności. Wzrasta również liczba zaostrzeń w ciągu roku a także tętno spoczynkowe chorych, obniża się natomiast ocena samopoczucia. Nie znaleziono zależności pomiędzy liczbą wypalanych aktualnie papierosów a wartością FEV1 i jakością życia chorych. U aktualnie palących wykazano słabą dodatnią zależność pomiędzy liczbą lat palenia a FEV1, objawami duszności, jakością życia, częstością zaostrzeń. Im dłuższy okres palenia tym gorsza ocena samopoczucia przez chorych. Nie znaleziono związków pomiędzy liczbą lat palenia papierosów a objawami kaszlu i tętnem w spoczynku. U osób które paliły w przeszłości istotna okazała się (dodatnia) zależność między latami palenia a FEV1 i objawami kaszlu. Ujemne zależności obserwowano w przypadku aktualnej częstości zaostrzeń, oceny samopoczucia oraz tętna w spoczynku. Analizę zależności pomiędzy paleniem tytoniu a wybranymi wskaźnikami przedstawia **Tabela 8**.

Tabela 8. Palenie papierosów a wybrane czynniki

	Liczba papierosów aktualnie	Liczba lat palenia (aktualnie palący)	Liczba lat palenia (w przeszłości)
FEV1	$r=0,355; p>0,05$ (S)	$r=0,032; p<0,01$ (S)	$r=0,204; p<0,01$ (S)
Kaszel	$r=0,076; p<0,001$ (S)	$r=0,076; p>0,05$ (S)	$r=0,175; p<0,01$ (S)
Duszność	$r=0,09; p<0,001$ (S)	$r=0,149; p<0,01$ (S)	$r=0,898; p>0,05$ (S)
Jakość życia	$r=0,071, p>0,05$ (S)	$r=0,161; p<0,01$ (S)	
Częstość zaostrzeń (rok)	$r=0,109; p<0,001$ (S)	$r=0,091; p<0,01$ (S)	$r=-0,188; p<0,01$ (S)
Tętno w spoczynku	$r=0,026; p<0,001$ (P)	$r=0,067; p>0,05$ (P)	$r=-0,048; p<0,05$ (P)
Ocena samopoczucia	$r=-0,15; p<0,001$ (S)	$r=-0,048; p<0,05$ (S)	$r=-0,079; p<0,01$ (S)

S – Test Spearmana, P – Test Pearsona

Kolejne badane zależności to korelacje pomiędzy czynnością układu oddechowego mierzoną wskaźnikiem FEV1 a wybranymi czynnikami. Wykazano brak związku pomiędzy FEV1 a narażeniami zawodowymi chorych. Wykazano dodatnie korelacje pomiędzy FEV1 a czasem trwania choroby, częstością zaostrzeń, tętnem w spoczynku, skutecznością leczenia i skutecznością leczenia salmeterolem. Ujemną

korelację stwierdzono w przypadku subiektywnej oceny samopoczucia. Omawiane zależności przedstawiono w **Tabeli 9**.

Tabela 9. FEV1 a wybrane czynniki

	FEV1 (l/min)
Narażenie zawodowa	$r=0,695; p>0,05$ (U)
Czas trwania choroby	$r=0,051; p<0,001$ (S)
Częstość zaostrzeń	$r=0,037; p<0,001$ (S)
Tętno w spoczynku	$r=0,012; p<0,05$ (S)
Ocena samopoczucia	$r=-0,164; p<0,05$ (S)
Skuteczność leczenia	$r=0,123; p<0,001$ (S)
Skuteczność lecz. salmeterolem	$r=0,151; p<0,001$ (S)

U – Test U Manna – Whitney, S – Test Spearmana,

Kolejnymi analizowanymi czynnikami była ocena inhalatorów stosowanych u chorych na POChP a wybranymi czynnikami. Wykazano istotnie wyższą wartość oceny wygody stosowania inhalatora Aerolizer w porównaniu z pozostałymi – tj. Dysk i inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem (MDI). Przy stosowaniu tego inhalatora obserwowano także istotnie mniej zaostrzeń choroby, niższe tętno spoczynkowe w porównaniu z inhalatorem Dysk, lepsze samopoczucie i lepszą ocenę skuteczności leczenia w porównaniu z pozostałymi inhalatorami. Wyniki przedstawiono w **Tabeli 10**.

Tabela 10. Inhalatory a wybrane czynniki

	Dysk	MDI	Aerolizer
FEV1 (l/min)	431,55 ±293,70 (H)	500,90 ±266,52 (H)	404,34±298,46 (H)
Ocena wygody stosowania (pkt)	3,94 ± 0,97 (H1)	3,05 ± 0,86 (H1)	4,56 ± 066 (H1)
Częstość zaostrzeń (rok)	4,39±6,95 (H2)	3,17, ± 4,66 (H2)	2,95 ±2,76 (H2)
Częstość tętna w spoczynku	77,70±7,85 (H3)	78,87±5,82(H3)	78,15±6,99 (H3)
Ocena samopoczucia	5,09±1,60 (H4)	5,98±1,52 (H4)	6,13±1,66 (H4)
Skuteczność	3,78±0,97 (H5)	3,30± 0,97 *H5)	4,28±0,67 (H5)

leczenia			
Skuteczność	4,23±0,76 (H6)	4,47±0,64(H6)	4,41±0,63(H6)
leczenia			
salmeterolem			

H - Test H Kruskala – Wallisa $\chi_{(2)}^2=237,548$; $p<0,001$, istotne różnice pomiędzy FEV1

H1 - Test H Kruskala – Wallisa $\chi_{(2)}^2=4512,397$; $p<0,001$, istotne różnice pomiędzy oceną wygody stosowania inhalatora

H2 - Test H Kruskala – Wallisa $\chi_{(2)}^2=100,167$; $p<0,001$, istotne różnice pomiędzy częstością zaostrzeń

H3 - Test H Kruskala – Wallisa $\chi_{(2)}^2=9,155$; $p<0,05$, istotne różnice pomiędzy częstością zaostrzeń. W celu sprawdzenia pomiędzy którymi grupami występują różnice przeprowadzono testy U Manna Whitneya dla poszczególnych kombinacji:

- Dysk – MDI: $U=882513,5$; $p<0,01$ – różnice istotne

- Dysk – Aerolizer: $p=0,136$ różnice nieistotne

- MDI – Aerolizer: $U=15081967$; $p<0,05$ – różnice istotne

H4 - Test H Kruskala – Wallisa $\chi_{(2)}^2=816,224$; $p<0,001$, istotne różnice pomiędzy oceną samopoczucia

H5 - Test H Kruskala – Wallisa $\chi_{(2)}^2=22521,762$; $p<0,001$, istotne różnice pomiędzy skutecznością leczenia

H6 - Test H Kruskala – Wallisa $\chi_{(2)}^2=131,183$; $p<0,001$, istotne różnice pomiędzy skutecznością leczenia salmeterolem

Cz. II. Astma oskrzelowa

Materiał i metody:

W badaniu wzięło udział 43 208 osób chorych na astmę oskrzelową w wieku 18 – 80 lat ($40,80 \pm 14,39$) (średnia i odchylenie standardowe), w tym 19389 mężczyzn (45,2 %) i 23 465 kobiet (54,8%). Badanie zostało przeprowadzone jednokrotnie z użyciem standaryzowanego kwestionariusza podczas wizyty chorego u lekarza specjalisty. Wszyscy chorzy mieli rozpoznaną astmę oskrzelową zgodnie z kryteriami GINA 2009 i od co najmniej od miesiąca przez włączeniem do badania stosowali salmeterol. Badanie zostało przeprowadzone na ogólnopolskiej losowej próbie reprezentatywnej dla dorosłych mieszkańców Polski.

Uczestnikami badania byli wybrani losowo lekarze specjaliści prowadzący ambulatoryjną praktykę lekarską, prowadzący pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania i posiadający aktualne prawo wykonywania zawodu.

Wyniki i omówienie:

W badanej grupie analizowano wykształcenie chorych uczestniczących w badaniu. Wykazano, że najwyższy odsetek badanych miał wykształcenie średnie a najniższy podstawowe. Wyniki przedstawiono w **Tabeli 11**.

Tabela 11. Wykształcenie

Wykształcenie	Liczba (n)	%
Podstawowe	5762	14,7
Średnie	21184	54,0
Wyższe	12314	31,4
Ogółem	43208	100,0

Oceniano czynniki ryzyka wystąpienia choroby. Ocena częstości palenia papierosów wykazała, że wśród 24 928 osób u których oceniono ten czynnik, 3274 (13,1%) aktualnie paliło papierosy zaś 21654 (97,9%) nie paliło,. Odsetek palących podobnie kształtował się w przypadku palenia w przeszłości – 17 418 (87,1%) nie paliło a 2582 (12,9%) w przeszłości paliło papierosy. W całej badanej grupie chorych na astmą oskrzelową średnia liczba lat palenia i niepalenia papierosów wynosiła odpowiednio $8,33 \pm 10,82$ i $2,74 \pm 5,37$ a liczba wypalanych papierosów $6,93 \pm 8,44$ /dobę. Szczegółową charakterystykę grupy badanej przedstawiono w **Tabeli 12**.

Tabela 12. Charakterystyka palących papierosy

Palenie papierosów	Liczba na dobę (X±SD)	Liczba lat palenia (X±SD)	Liczba lat niepalenia (X±SD)
Palenie aktualnie	14,78 6,49	15,20 ±9,77	3,65±6,53
Palenie w przeszłości	10,08± 8,24	11,20± 10,31	8,73± 6,36
Palenie aktualnie i w przeszłości	14,63 ± 6,90	18,55 ±10,93	7,48 ± 7,12

Analiza zawodowego narażenia na czynniki szkodliwe wykazała, że narażenie takie występuje u 2483 (6,2%) chorych. Stwierdzono, że u 14,6% występują choroby dodatkowe. Podobnie analizując zachorowania w rodzinie na choroby układu

oddechowego stwierdzono, że choroby te występowały u 7863 (19,6%) osób w badanej populacji.

W badanej grupie chorych na astmę oskrzelową oceniono czynniki charakteryzujące przebieg kliniczny choroby. Wykazano, że najczęściej w badanej grupie czas trwania choroby wynosi od 1- 5 lat (37,4%), chorzy u których czas choroby wynosił 0-6 miesięcy stanowili 4,8% badanych. Szczegółową charakterystykę czasu trwania choroby przedstawiono w **Tabeli 13**.

Tabela 13. Czas trwania astmy oskrzelowej

Czas choroby	Liczba chorych (n)	%
0-6 miesięcy	2035	4,8
7-12 miesięcy	6837	16,2
1-5 lat	15806	37,4
6-10 lat	9871	23,3
ponad 10 lat	7739	18,3
Ogółem	42288	100,0

Podstawą do rozpoznania choroby były objawy kliniczne, badania wykazało że u 40 772 (94,4%) lekarz mógł takie rozpoznanie postawić na podstawie występowania objawów przewlekłego kaszlu i/lub duszności i/lub świszczącego oddechu. Ponadto u chorych wykonywano badania dodatkowe, które pozwoliły na potwierdzenie rozpoznania astmy oskrzelowej. Szczegółowa charakterystyka została przedstawiona w **Tabeli 14**.

Tabela 14. Badania dodatkowe

Badanie	Badanie wykonane N (%)	Badanie niewykonane N(%)	Ogółem (%)
Punktowe testy skórne	31453 (72,8)	11755 (27,2)	43208 (100)
IgE swoiste	5167 (12,0)	28041 (88,0)	43208 (100)
IgE całkowite	9585 (22,2)	33623 (77,8)	43208 (100)
Próba rozkurczowa	32515 (75,3)	10693 (24,7)	43208 (100)

Test prowokacji nieswoistej	2224 (5,1)	40984 (94,9)	43208 (100)
------------------------------------	------------	--------------	-------------

Ocena stopnia ciężkości przebiegu klinicznego astmy oskrzelowej wykazała, że najczęściej występowała astma o lekkim przebiegu, najrzadziej astma sporadyczna. Szczegółową charakterystykę przedstawiono w **Tabeli 15**. Podobnie zgodnie z wytycznymi GINA 2009 analizowano stopień kontroli przebiegu klinicznego choroby wykazując, iż w badanej grupie chorych uzyskano pełną kontrolę choroby u 39,3% chorych. Szczegółowa analiza danych została przedstawiona w **Tabeli 16**.

Tabela 15. Stopień ciężkości astmy oskrzelowej

Stopień ciężkości	Liczba	%
Sporadyczna	3038	7,2
Lekka	20333	48,0
Umiarkowana	17644	41,6
Ciężka	1383	3,3
Ogółem	42398	100,0

Tabela 16. Stopień kontroli przebiegu klinicznego astmy oskrzelowej

Stopień kontroli	Liczba	%
Kontrolowana	16966	40,8
Częściowo kontrolowana	22515	54,2
Niekontrolowana	2096	5,0
Ogółem	41577	100,0

Celem oceny skuteczności zastosowanego leczenia, oceniano okres ostatnich dwóch tygodni przed badaniem i dokonano analizy zużycia doraźnych leków rozkurczających oskrzela, występowanie objawów dziennych (duszności) i nocnych (przebudzenia), częstość zaostrzeń w ciągu roku oraz dodatkowo częstości akcji serca u badanych. Wyniki przedstawiono w kolejnych tabelach. **Tabela 17** przedstawia zużycie leków doraźnych, beta – 2- mim etyków rozkurczających oskrzela. Wykazano, że największy odsetek badanych stosował 1-2 razy preparaty

objawowe, najmniej chorych stosowało beta – 2- mimetyki krótko działające do kilkunastu razy dziennie.

Tabela 17. Beta – 2 mimetyki podawane doraźnie

Liczba dawek	Liczba chorych	%
0	2137	23,9
1-2	5139	57,5
3-5	1565	17,5
kilkanaście razy dziennie	89	1,0
Ogółem	8930	100,0

Charakterystykę objawów klinicznych dziennych , nocnych oraz aktywności fizycznej w okresie ostatnich dwóch tygodni przedstawiono w **Tabeli 18**. Wykazano, że u prawie jednej trzeciej chorych w ciągu ostatnich dwóch tygodni nie występowały objawy dzienne a prawie połowy objawy nocne. Analizowano objawy duszności w ciągu dnia wykazując, że wśród chorych duszność występowała najczęściej przy dużym wysiłku. Ograniczenie aktywności fizycznej stwierdzono u prawie połowy badanych.

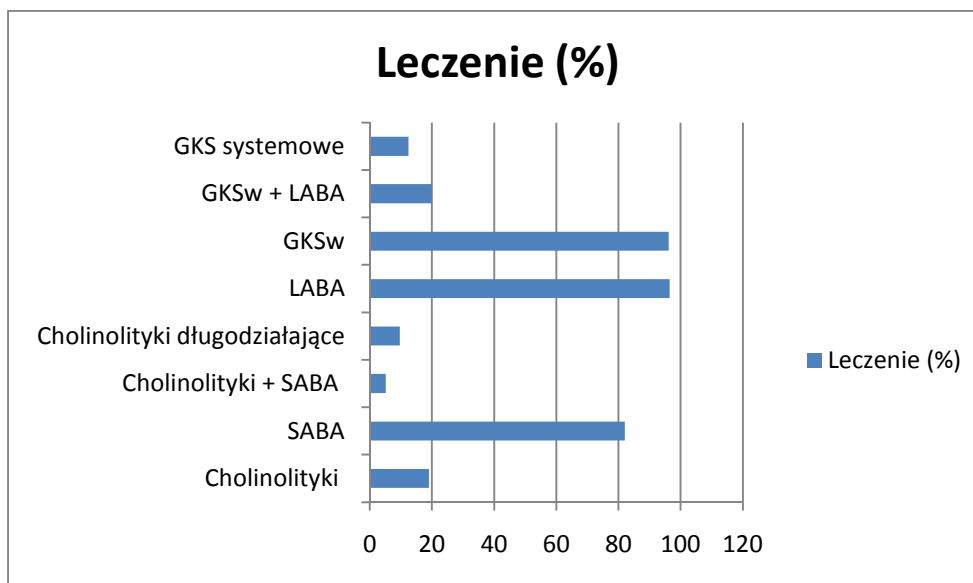
Tabela 18. Objawy kliniczne

Parametr		Liczba chorych	%
Duszności	brak	12428	29,2
	przy dużym wysiłku	26696	62,8
	przy niewielkim	3200	7,5
	w spoczynku	214	0,5
Przebudzenia	brak	20881	49,4
	jakiegokolwiek	21429	50,6
Ograniczenie aktywności fizycznej	brak	19959	47,3
	jakiegokolwiek	22211	52,7

Częstość zaostrzeń w ciągu ostatniego roku w badanej grupie wynosiła $3,83 \pm 5,98$. Badano również częstość akcji serca która wynosiła $76,01 \pm 8,12$.

W badanej grupie analizowano stosowanie leków doraźnych i kontrolujących przebieg choroby. Wykazano, że najczęściej stosowano preparaty glikokortykosteroidów wziewnych i beta – 2 mimetyków o przedłużonym działaniu. Podobnie stwierdzono że 82,1% chorych stosowało doraźnie beta – 2- mimetyki o szybkim działaniu. Wyniki przedstawiono na **Rycinie 6**.

Rycina 6. Leczenie farmakologiczne



GKS systemowe – glikokortykosteroidy podawane ogólnie

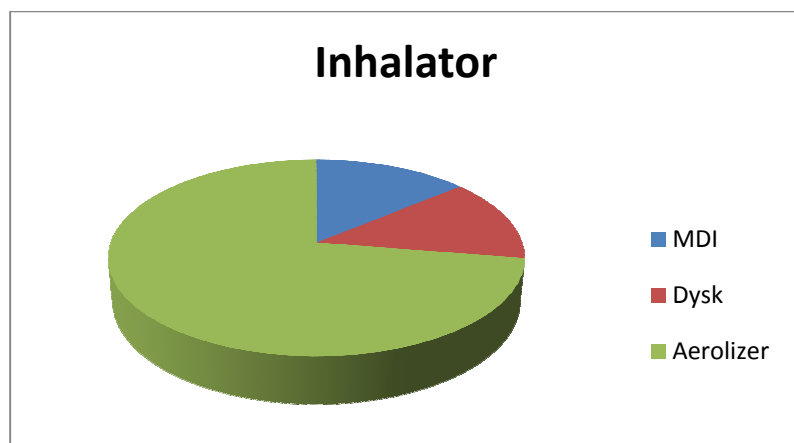
GKSw – glikokortykosteroidy wziewna

LABA – długodziałające beta – 2- mimetyki

SABA – krótkodziałające beta – 2- mimetyki

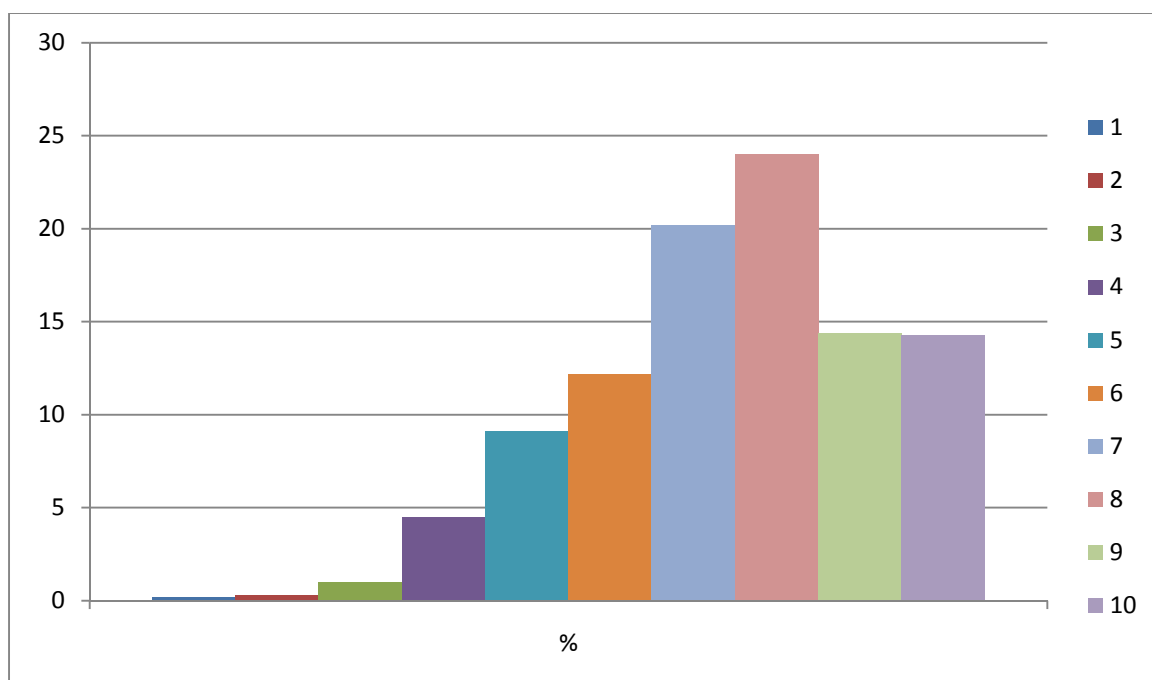
W badanie grupie do podawania leków wziewnych stosowano różne rodzaje inhalatorów - MDI (Metered Dose Inhalers) inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem (n=6667), inhalatory proszkowe – Dysk (n=6505) i Aerolizer (n=34679). Wartości te w formie odsetkowej przedstawiono na **Rycinie 7**.

Rycina 7. Rodzaje inhalatorów (%).



Ogólna ocena samopoczucia w skali 1 – 10 wykazała, że średnia ocena samopoczucia w badanej grupie wynosiła $7,45 \pm 1,754$ pkt. Szczegółową analizę odsetkową występowania poszczególnych ocen przedstawiono na **Rycinie 8**.

Rycina 8. Ogólna ocena samopoczucia (skala 1- 10 pkt) (%)

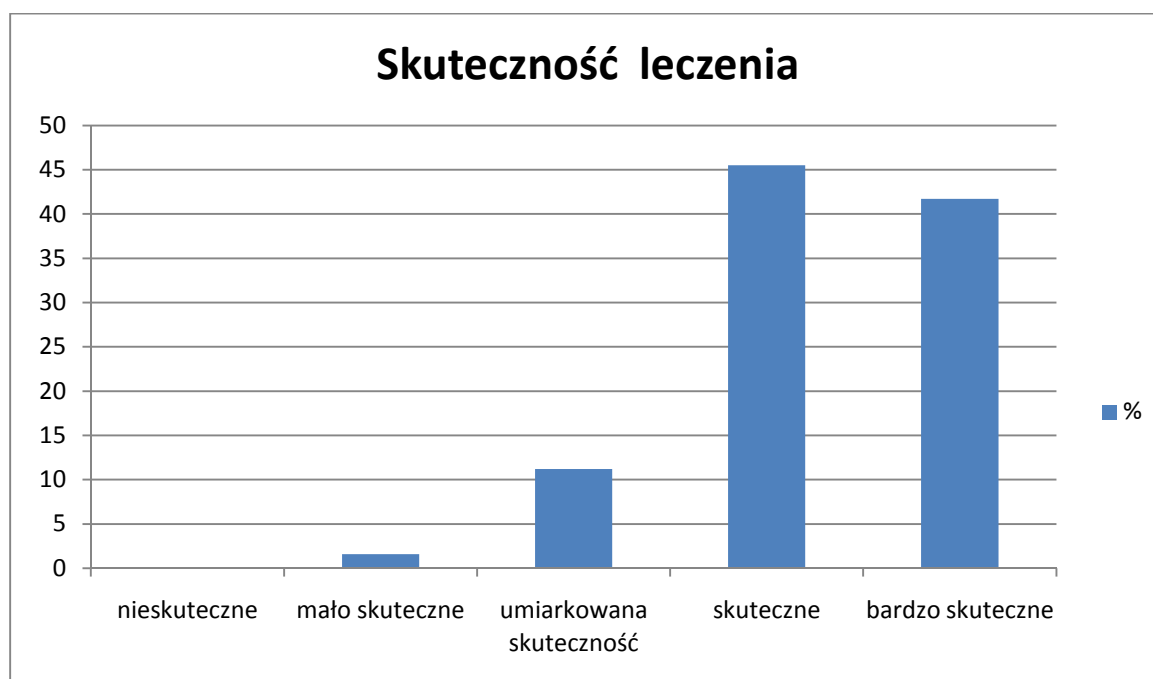


Ocena skuteczności zastosowanego leczenia w okresie ostatniego miesiąca przed badaniem wykazała, że 87,2% chorych uznało zastosowane leczenie za skuteczne lub bardzo skuteczne. Średnia wartość oceny w skali 1-5 pkt wynosiła 4,272 mediana 5,000. **Tabela 19.** oraz **Rycina 10.** przedstawia ogólną subiektywną ocenę skuteczności leczenia stosowanego w ostatnim miesiącu przed badaniem.

Tabela 19. Ocena skuteczności leczenia

Ocena	Liczba chorych	%
nieskuteczne	20	,0
mało skuteczne	655	1,6
umiarkowanie skuteczne	4711	11,2
Skuteczne	19175	45,5
bardzo skuteczne	17557	41,7
Ogółem	42118	100,0

Rycina 10. Ocena skuteczności leczenia (%)



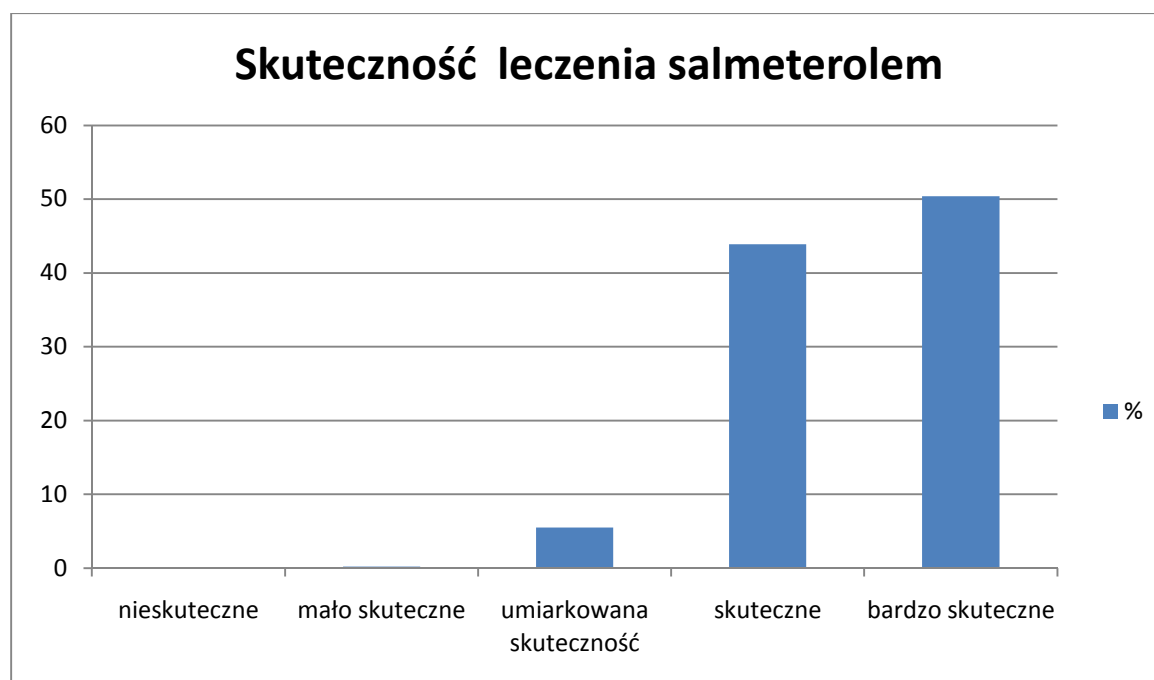
Stwierdzono, że 94,3 % chorych na astmę oceniło leczenie salmeterolem jako skuteczne lub bardzo skuteczne. Średnia wartość oceny w skali 1-5 pkt wynosiła 4,444 mediana 5,000.

Tabela 20. oraz **Rycina 11.** przedstawia szczegóły oceny skuteczności leczenia salmeterolem w ostatnim miesiącu przed badaniem.

Tabela 20. Ocena skuteczności leczenia salmeterolem

Ocena	Liczba chorych	%
nieskuteczne	8	0,0
mało skuteczne	100	0,2
umiarkowanie skuteczne	2297	5,5
Skuteczne	18429	43,9
bardzo skuteczne	21170	50,4
Ogółem	42004	100,0

Rycina 11. Ocena skuteczności leczenia salmeterolem (%)



Objawy niepożądane stosowanego leczenia (ogólne) stwierdzono u 1,5 % badanych chorych. W przypadku oceny objawów niepożądanych przy stosowaniu salmeterolu odsetek ten był niższy i wynosił 1,1% badanej populacji.

W badaniu analizowano szereg zależności. Ocenie poddano zależność pomiędzy paleniem papierosów a innymi czynnikami. Wykazano, że im chorzy dłużej palili I

aktualnie wypalali więcej papierosów, tym wyższy był stopień ciężkości choroby i niższy stopień kontroli choroby, częściej stosowano doraźne beta 2- mimetyki. Podobnie im chorzy palili więcej lat i więcej wypalali papierosów w ciągu doby, tym większe było nasilenie objawów duszności, ograniczenie aktywności fizycznej, częściej występowały przebudzenia w nocy, częściej występowały zaostrzenia w ciągu roku, a chorzy wykazywali wyższą częstość akcji serca w spoczynku. Omawiane zależności zestawiono w **Tabeli 21**.

Tabela 21. Aktualne palenie papierosów a wybrane czynniki

	Liczba papierosów aktualnie	Liczba lat palenia (aktualnie palący)	Test
Stopień ciężkości choroby	$\rho_s = 0,076; p < 0,001$ (S)	$\rho_s = 0,099; p < 0,001$ (S)	S – Test Spearmana
Kontrola choroby	$\rho_s = 0,198; p < 0,001$ (S)	$\rho_s = 0,230; p < 0,001$ (S)	S – Test Spearmana
Duszność	$\rho_s = 0,255; p < 0,001$ (S)	$\rho_s = 0,264; p < 0,001$ (S)	S – Test Spearmana
Przebudzenia nocne	$U = 10870899; p < 0,001$. (U)	$U = 9558295; p < 0,001$ (U)	Test U Whitneya – Manna
Aktywność fizyczna	$U = 10961571; p < 0,001$ (U)	$r=0,091; p<0,01$ (U)	Test U Whitneya – Manna
SABA	$\rho_s = 0,305; p < 0,001$ (S)	$U = 9529464; p < 0,001$ (U)	S – Test Spearmana
Częstość zaostrzeń	$\rho_s = 0,100; p < 0,001$ (S)	$\rho_s = 0,062; p < 0,001$ (S)	S – Test Spearmana
Tętno w spoczynku	$\rho_s = 0,138; p < 0,001$ (S)	$\rho_s = 0,123; p < 0,001$ (S)	S – Test Spearmana

Kolejne badane zależności to korelacje pomiędzy stopniem kontroli choroby a wybranymi czynnikami. Stwierdzono, że im bardziej niekontrolowana choroba, tym częściej występują zaostrzenia w ciągu roku, gorsza jest ocena samopoczucia, niższa jest ocena wygody inhalatora, niższa ocena skuteczności leczenia.

Pogorszenie kontroli choroby wiąże się również ze wzrostem spoczynkowej akcji serca. Zależności te przedstawiono w **Tabeli 22**.

Tabela 22. Stopień kontroli choroby a wybrane czynniki

	Stopień kontroli choroby
Częstość zaostrzeń	$\rho_s = 0,061; p < 0,001$
Wygoda stosowania inhalatora	$\tau = -0,266; p < 0,001$ (T)
Tętno w spoczynku	$\rho_s = 0,045; p < 0,001$ (S)
Ocena samopoczucia	$\tau = -0,341; p < 0,001$ (T)
Skuteczność leczenia	$\tau = -0,283; p < 0,001$ (T)
Skuteczność lecz. salmeterolem	$\tau = -0,228; p < 0,001$ (T)

S – Test Spearmana, T - Test τ -b Kendall

Kolejne badane zależności to korelacje pomiędzy czasem trwania choroby a wybranymi czynnikami. Im dłuższy czas choroby, tym cięższy jej przebieg kliniczny i mniejszy stopień kontroli, większe zużycie doraźnych beta-2- mimetyków, duszności w ciągu dnia. Podobnie obserwuje się częściej przebudzenia nocne, mniejszą aktywność fizyczną, wyższą wartość tętna w spoczynku. Im dłuższy czas choroby tym mniejsza skuteczność leczenia. Zależności te przedstawiono w **Tabeli 23**.

Tabela 23. Czas trwania astmy a wybrane czynniki

	Czas trwania astmy
Stopień ciężkości choroby	$\tau = -0,343; p < 0,001$ (T)
Stopień kontroli choroby	$\tau = -0,12; p < 0,001$ (T)
SABA	$\tau = -0,12; p < 0,001$ (T)
Duszności	$\tau = 0,131; p < 0,001$ (T)
Przebudzenia nocne	$U = 201736519; p < 0,001$ (U)
Aktywność fizyczna	$U = 200736707,5p < 0,001$ (U)
Częstość zaostrzeń	$\rho_s = -0,012; p < 0,05$ (S)
Tętno w spoczynku	$\rho_s = 0,041; p < 0,001$ (S)
Skuteczność leczenia	$\tau = -0,283; p < 0,001$ (T)
Skuteczność lecz. salmeterolem	$\tau = -0,228; p < 0,001$ (T)

U - Test U Whitney – Manna, T - Test τ -b Kendall, S – Test Spearmana

Kolejnymi analizowanymi czynnikami była ocena inhalatorów stosowanych u chorych na astmę oskrzelową a wybranymi czynnikami. Badanie wykazało, że inhalator Aerolizer™ oceniany jest przez chorych jako istotnie wygodniejszy w posługiwaniu się nim niż inhalator Dysk oraz inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem (MDI). Stwierdzono, że stosowanie salmeterolu z użyciem inhalatora Aerolizer™ wiąże się z lepszą kontrolą przebiegu choroby, niższą częstością duszności, zaostrzeń choroby, istotnie lepszym samopoczuciem chorego i istotnie wyższą oceną skuteczności leczenia. Potwierdzono również istotnie niższą częstość tętna w spoczynku. Zależności przedstawiono w **Tabeli 24**.

Tabela 24. Rodzaj stosowanego inhalatora a wybrane czynniki

	Dysk	MDI	Aerolizer
Stopień ciężkości	2,33± 0,710 (H)	2,37± 0,639 (H)	2,42± 0,664 (H)
Kontrola choroby	1,50± 0,55 (H1)	1,78 ± 0,480 (H1)	1,59± 0,59 (H1)
Wygoda inhalatora	3,86±0,96 (H2)	3,31± 0,96 (H2)	4,51±0,78 (H2)
SABA	1,24±0,74 (H3)	1,32±0,62(H3)	0,85 ±0,74 (H3)
Duszności	0,84±0,59 (H4)	0,92±0,57 (H4)	0,76±0,59 (H4)
Częstość zaostrzeń	7,89±11,18 (H5)	7,30± 9,88 (H5)	3,07±4,31 (H5)
Tętno w spoczynku	78,06±8,31 (H6)	77,05±7,23(H6)	75,58±7,91(H6)
Samopoczucie	6,52±1,77 (H7)	6,51± 1,74 (H7)	7,65±1,73 (H7)
Skuteczność leczenia	3,81±0,79(H8)	3,49±0,92(H8)	4,39±0,65 (H8)
Skuteczność leczenia salmeterolem	4,27±0,62 (H9)	4,28±0,69(H9)	4,50±0,60(H9)

H - Test H Kruskala – Wallisa $H_{(2)}= 49,706$; $p < 0,001$., istotne różnice pomiędzy stopniem ciężkości choroby

H1 - Test H Kruskala – Wallisa $H_{(2)}= 321,761$; $p < 0,001$., istotne różnice pomiędzy stopniem kontroli choroby

H2 - Test H Kruskala – Wallisa $H_{(2)}= 4014,549$; $p < 0,001$., istotne różnice pomiędzy wygodą stosowania inhalatora

H3 - Test H Kruskala – Wallisa $H_{(2)}= 348,380$; $p < 0,001$., istotne różnice pomiędzy liczbą dawek SABA. Przeprowadzono testy U Manna-Whitneya dla poszczególnych kombinacji:

Aerolizer – MDI: $U= 816663$; $p < 0,001$ – różnice istotne statystycznie

Aerolizer – Dysk: $U= 1233889$; $p < 0,001$ – różnice istotne statystycznie

MDI – Dysk: różnice nieistotne statystycznie – $p=0,236$

H4 - Test H Kruskala – Wallisa $H_{(2)}= 179,496$; $p < 0,001$., istotne różnice pomiędzy liczbą duszności

H5 - Test H Kruskala – Wallisa $H_{(2)}= 987,979$; $p < 0,001$, istotne różnice pomiędzy częstością zaostrzeń

H6 - Test H Kruskala – Wallisa $H_{(2)}= 370,750$; $p < 0,001$., istotne różnice pomiędzy tętnem w

spoczynku H_7 - Test H Kruskala – Wallisa $H_{(2)} = 1722,038$; $p < 0,001$., istotne różnice w ocenie samopoczucia. W celu sprawdzenia pomiędzy, którymi grupami występują różnice w ocenie samopoczucia przeprowadzono testy U Manna-Whitneya dla poszczególnych kombinacji:

Aerolizer – MDI: $U = 15619473$; $p < 0,001$ – różnice istotne statystycznie

Aerolizer – Dysk: $U = 32732757$; $p < 0,001$ – różnice istotne statystycznie

MDI – Dysk: różnica nieistotna: $p = 0,472$

H_7 - Test H Kruskala – Wallisa $H_{(2)} = 3321,077$; $p < 0,001$., istotne różnice w ocenie skuteczności leczenia

H_8 - Test H Kruskala – Wallisa $H_{(2)} = 600,423$; $p < 0,001$, istotne różnice w ocenie skuteczności leczenia salmeterolem

Kolejne badana zależności to ocena zachowania się wybranych wskaźników u chorych stosujących i nie stosujących w leczeniu astmy beta – 2- mimetyków o przedłużonym działaniu. U chorych stosujących salmeterol wykazano istotnie niższą ciężkość przebiegu choroby i jej lepszą kontrolę. Obserwowano istotnie mniej zaostrzeń, duszności, przebudzeń nocnych, konieczności stosowania leków objawowych oraz ograniczenia aktywności fizycznej. Wyższa w ocenie badanych była skuteczność leczenia i ocena wygody stosowania inhalatora. Chorzy wykazywali również lepsze samopoczucie w trakcie leczenia. Zależności te przedstawiono w **Tabeli 25**.

Tabela 25. Beta – 2- mimetyki długodziałające a wybrane czynniki

	Beta – 2- długodziałające (-)	Beta – 2- długodziałające (+)	Zależność między zmiennymi
Ciężkość choroby	2,46 ±0,666	2,42±0,86	$U = 24902785$; $p < 0,01$
Kontrola choroby	1,86±,466	1,64±,578	$U = 19869530,5$; $p < 0,001$ (U)
Poręczność inhalatora	3,693±,9374	4,4418±,80784	$U = 12069164,5$; $p < 0,001$ (U)
SABA	1,33±,587	0,89±,664	$U = 1102040$; $p < 0,001$ (U)
Duszności	0,90±,492	0,78±,593	$U = 23397450$; $p < 0,001$ (U)
Nocne	19055	442	$\chi^2_{(1)} = 186,866$;

przebudzenia			p<0,001; (T)
Ograniczenie aktywności fizycznej	18447	338	$\chi^2_{(1)}=322,016;$ p<0,001; (T)
Częstość zaostżeń	2,868±3,033	3,5192±4,928	p=0,077, p >0,05 (U)
Tętno w spoczynku	76,043±8,003	75,847±8,1009	p=0,715; p >0,05 (U)
Samopoczucie	7,23±1,429	7,54±1,23	U= 21672; p<0,001
Skuteczność leczenia.	3,926±0,819	4,319±0,6837	U= 19181458,5; p<0,001(U)
Skuteczność leczenia salmeterolem	4,5636±0,590	4,4458±0,6049	U= 23043446,5; p<0,001 (U)

U - Test U Whitneya – Manna, T - Test r-b Kendall, S – Test Spearmana

Podsumowanie:

W badaniu oceniającym skuteczność i tolerancję leczenia preparatem salmeterolu (Pulmoterol™, Lekam) wzięło udział 41 061 osób chorych na POChP w wieku 18 – 80 lat (61,04 ±10,21) w 27 662 mężczyzn (67,7 %) i 13 173 kobiet (32,3%). Badanie zostało przeprowadzone za pomocą standaryzowanego kwestionariusza podczas wizyty chorego u lekarza specjalisty. Wszyscy chorzy mieli rozpoznaną przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) zgodnie z kryteriami GOLD 2009 i stosowali wziewnie salmeterol z użyciem inhalatora Aerolizer™ co najmniej od miesiąca przez włączeniem do badania. Ocena objawów klinicznych u chorych wykazała, że u 41,9% z nich kilkanaście razy dziennie występował kaszel w wyksztuszeniu wydzieliny, u 43,5% chorych duszność przy niewielkim wysiłku, a u 5,9% duszność spoczynkowa. Choroba miała znaczący wpływ na obniżenie jakości życia u 17,8% badanych. Ocena skuteczności stosowanego leczenia wykazała, że 81,1 % badanych chorych na POChP uznało leczenie za skuteczne lub bardzo skuteczne, zaś 90,4% uznało za skuteczne lub bardzo skuteczne leczenie salmeterolem. Objawy niepożądane stosowanego leczenia występowały 2,4% ogółu

chorych a wśród leczonych salmeterolem takie działania niepożądane zgłaszało 2,0% badanych. 81,4% chorych stosowało podawało salmeterol za pomocą inhalatora Aerolizer™, a spośród nich 79,2% oceniło wygodę stosowania inhalatora jako dobrą lub bardzo dobrą. Oceny wygody stosowania tego inhalatora była istotnie wyższa w porównaniu z oceną inhalatorów ciśnieniowych z dozownikiem (MDI) i inhalatora Dysk. Przy stosowaniu inhalatora Aerolizer™ obserwowano także istotnie mniej zaostrzeń choroby, niższe tętno spoczynkowe u chorych w porównaniu z inhalatorem Dysk, lepsze samopoczucie i lepszą ocenę skuteczności leczenia w porównaniu z pozostałymi inhalatorami. Potwierdzono również dodatnią korelację pomiędzy lepszą czynnością układu oddechowego (ocenianą wskaźnikiem FEV1) a skutecznością leczenia i skutecznością leczenia salmeterolem.

W badaniu oceniającym skuteczność i tolerancję leczenia preparatem salmeterolu (Pulmoterol™, Lekam) wzięło udział 43 208 osób chorych na astmę oskrzelową w wieku 18 – 80 lat ($40,80 \pm 14,39$) (średnia i odchylenie standardowe), w tym 19389 mężczyzn (45,2%) i 23 465 kobiet (54,8%). Badanie zostało przeprowadzone z użyciem standaryzowanego kwestionariusza podczas wizyty chorego u lekarza specjalisty. Wszyscy chorzy mieli rozpoznaną astmę oskrzelową zgodnie z kryteriami GINA 2009 i stosowali wziewnie salmeterol z użyciem inhalatora Aerolizer™. Od co najmniej od miesiąca przed włączeniem do badania. Badanie zostało przeprowadzone na ogólnopolskiej losowej próbie reprezentatywnej dla dorosłych mieszkańców Polski. Ocena stopnia ciężkości przebiegu klinicznego astmy oskrzelowej wykazała, że najczęściej występowała astma o lekkim przebiegu, najrzadziej astma sporadyczna. Zgodnie z wytycznymi GINA 2009 wykazano, iż w badanej grupie chorych pełną kontrolę choroby uzyskano u 39,3% z nich. Ocena skuteczności zastosowanego leczenia wykazała, że 87,2% chorych uznało zastosowane leczenie za skuteczne lub bardzo skuteczne, zaś 94,3% oceniło jako skuteczne lub bardzo skuteczne leczenie salmeterolem. Objawy niepożądane stosowanego leczenia (ogólne) stwierdzono u 1,5% badanych chorych. W przypadku oceny objawów niepożądanych przy stosowaniu salmeterolu odsetek ten był niższy i wynosił 1,1% badanej populacji. Salmeterol podawany przez inhalator Aerolizer™ był stosowany u 67,1% badanej populacji. Badanie wykazało, że inhalator Aerolizer™ oceniany jest przez chorych jako istotnie wygodniejszy w posługiwaniu się nim niż inhalator Dysk oraz inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem

(MDI). Stwierdzono, że użycie inhalatora Aerolizer™ w którym podawano salmeterol wiąże się z lepszą kontrolą przebiegu choroby, niższą częstością duszności, zaostrzeń choroby, istotnie lepszym samopoczuciem chorego i istotnie wyższą oceną skuteczności leczenia. Potwierdzono również istotnie niższą częstość tętna w spoczynku. U chorych stosujących salmeterol wykazano istotnie niższą ciężkość przebiegu choroby i jej lepszą kontrolę. Obserwowano istotnie mniej zaostrzeń, duszności, przebudzeń nocnych, konieczności stosowania leków objawowych oraz ograniczenia aktywności fizycznej. Wyższa w ocenie badanych była skuteczność leczenia i ocena wygody stosowania inhalatora. Chorzy wykazywali również lepsze samopoczucie w trakcie leczenia.

Wyniki:

1. Zastosowanie preparatu salmeterolu podawanego w inhalatorze Aerolizer™ istotnie poprawia przebieg klinicznego przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i astmy oskrzelowej u chorych dorosłych.

Chorzy stosujący preparat salmeterolu podawany przez Aerolizer wykazują istotnie lepszy poziom kontroli choroby w porównaniu z chorymi u których salmeterol podawany jest za pomocą inhalatora Dysk™ lub inhalatorów ciśnieniowych z dozownikiem (pMDI).

2. Objawy niepożądane leczenia występują sporadycznie, rzadziej niż w przypadku podawania leku w inhalatorze Dysk™ i nie powodują zwykle konieczności zaprzestania terapii.
3. Salmeterol jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i astmy oskrzelowej u osób dorosłych.