

Rozpoznawanie i leczenie stabilnej POChP – aktualizacja wytycznych ACP, ACCP, ATS i ERS



dr n. med. Ewa Passowicz-Muszyńska
Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc,
Akademia Medyczna, Wrocław

Opracowano na podstawie: Qassem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from American College of Physicians, American College of Chest Physicians American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155,3:179-191.

W „Annals of Internal Medicine” opublikowano tegoroczną aktualizację wytycznych z 2007 r. dotyczących diagnostyki i leczenia pacjentów ze stabilną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Została ona opracowana w oparciu o przegląd publikacji i doniesień, które ukazały się w okresie od marca 2007 r. do grudnia 2009 r. Zwraca się w niej uwagę na wartość wywiadu i badania przedmiotowego w diagnostyce obturacji dróg oddechowych, znaczenie spirometrii w badaniach przesiewowych i diagnostyce POChP, ocenę stosowania różnych leków wziewnych (cholinolityki, długo działające β_2 -adrenomimetyki [LABA – *long-acting* β_2 -agonists] i glikokortykosteroidy), programy rehabilitacji pulmonologicznej oraz tlenoterapię. W wytycznych nie poruszono kwestii zaprzestania palenia tytoniu, leczenia chirurgicznego, opieki paliatywnej i terminalnej czy nocnej wentylacji.

W Stanach Zjednoczonych choroba ta występuje u ponad 5% dorosłej populacji i stanowi trzecią pod względem częstości przyczynę zgonów i 12. przyczynę chorobowości.¹ Całkowity koszt

związany z POChP w tym kraju w 2010 r. wyniósł 49,9 mld dolarów, a roczne koszty bezpośrednie opieki medycznej sięgają 29,5 mld dol.² Przedstawione poniżej zalecenia czterech towarzystw medycznych – American College of Physicians (ACP), American College of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS) i European Respiratory Society (ERS) – skierowane są do lekarzy rodzinnych, internistów i lekarzy innych specjalności.

Zalecenie 1. Badanie spirometryczne powinno być wykonywane w diagnostyce obturacji dróg oddechowych u pacjentów z objawami ze strony układu oddechowego (stopień rekomendacji: mocna, jakość dowodów: średnia). Spirometria nie powinna być stosowana w badaniach przesiewowych w celu wykrycia obturacji dróg oddechowych u osób bez objawów ze strony układu oddechowego (stopień rekomendacji: mocna, jakość dowodów: średnia).

Zalecenie 2. U pacjentów ze stabilną POChP, z objawami ze strony układu oddechowego i FEV_1 60-80% wartości należnej (wn.) można zastosować terapię wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela (stopień rekomendacji: słaba, jakość dowodów: niska).

Zalecenie 3. U pacjentów ze stabilną POChP z objawami ze strony układu oddechowego oraz $FEV_1 < 60\%$ wn. zaleca się leczenie wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela (stopień rekomendacji: mocna, jakość dowodów: średnia).

Zalecenie 4. U pacjentów ze stabilną POChP z objawami ze strony układu oddechowego oraz $FEV_1 < 60\%$ wn. zaleca się stosowanie monoterapii z użyciem długo działających cholinolityków albo LABA (stopień rekomendacji: mocna, jakość dowodów: średnia). Przy wyborze monoterapii lekarz powinien brać pod uwagę preferencje pacjenta, koszty leczenia oraz działania niepożądane leku.

Zalecenie 5. U pacjentów ze stabilną POChP z objawami ze strony układu oddechowego oraz $FEV_1 < 60\%$ wn. można zastosować skojarzone leczenie wziewne (długo działające cholinolityki, LABA albo glikokortykosteroidy) (stopień rekomendacji: słaba, jakość dowodów: średnia).

Zalecenie 6. Zaleca się włączenie rehabilitacji pulmonologicznej u objawowych pacjentów z POChP i $FEV_1 < 50\%$ wn. (stopień rekomendacji: mocna, jakość dowodów: średnia). Jednocześnie można rozważyć stosowania rehabilitacji pulmonologicznej u pacjentów objawowych albo z ograniczoną zdolnością do wysiłku fizycznego i $FEV_1 > 50\%$ wn. (stopień rekomendacji: słaba, jakość dowodów: średnia).

Zalecenie 7. Zaleca się stosowanie ciągłej tlenoterapii u chorych z POChP i ciężką, spoczynkową hipoksemią ($PaO_2 \leq 55\text{mmHg}$ albo $SpO_2 \leq 88\%$) (stopień rekomendacji: mocna, jakość dowodów: średnia).

Komentarz:

Przewlekła obturacyjna choroba płuc stanowi istotny problem zdrowotny. POChP jest wieloczynnikowym, ogólnoustrojowym schorzeniem, któremu często towarzyszą tzw. choroby współistniejące, głównie układu krążenia i metaboliczne. W krajach rozwiniętych jest czwartą pod względem częstości przyczyną zgonów. Udział tej choroby w ogólnej liczbie zgonów zwiększa

się, przy zmniejszaniu się udziału chorób układu krążenia. POChP jest w Polsce najczęściej występującą przewlekłą chorobą płuc, dotyczy około 10% dorosłej populacji. Liczbę chorych można oszacować na około 2 mln, co oznacza, że jest to trzecia pod względem częstości przewlekła choroba w naszym kraju.³

W omawianych wytycznych zwrócono uwagę, że występowanie łącznie trzech czynników: palenia tytoniu >55 paczkolet w wywiadzie, świstów w badaniu osłuchowym oraz świstów zgłaszanych przez pacjenta, silnie przemawia za obecnością obturacji dróg oddechowych, definiowanej jako obniżenie wskaźnika FEV_1/FVC do <0,70 mimo zastosowania leku rozkurczowego. Z kolei niewystępowanie tych wszystkich wymienionych czynników u pacjenta praktycznie wyklucza obturację w drzewie oskrzelowym.

W wytycznych podkreślono, że nie ma dowodów na korzyści z zastosowania badań spirometrycznych do badania przesiewowego dorosłych, u których nie występują objawy ze strony układu oddechowego, w celu stwierdzenia obturacji dróg oddechowych czy diagnostyki POChP. Uważa się, że pacjent z objawowym POChP to taki, u którego stwierdza się przewlekły kaszel, skrócony oddech, świsty czy zmniejszoną tolerancję wysiłku – wywołane chorobą układu oddechowego. Należy pamiętać, że niektórzy pacjenci świadomie lub nieświadomie ograniczają aktywność fizyczną i dlatego mogą zaprzeczać występowaniu zmniejszonej tolerancji wysiłku. Jeżeli natomiast podejmą aktywność stosowaną dla ich wieku i stanu zdrowia, objawy mogą u nich wystąpić.

W wytycznych stwierdzono, że wynik spirometrii nie ma też wpływu na prawdopodobieństwo rzucenia palenia tytoniu czy utrzymanie abstynencji od papierosów. W wytycznych podkreśla się, że rutynowe stosowanie spirometrii u bezobjawowych pacjentów w podstawowej opiece zdrowotnej prowadzi do wzrostu kosztów, stygmatyzacji chorobą i wielu efektów niepożądanych wynikających z długoterminowej terapii, której działanie zapobiegające wystąpieniu objawów nie zostało udowodnione. W aktualnych wytycznych podkreślono, że nie ma nowych dowodów uzasadniających stosowanie rutynowo spirometrii u pacjentów, u których włączono leczenie, dla monitorowania stanu chorobowego lub modyfikacji terapii u chorych objawowych. Poprawa stanu klinicznego niekoniecznie koreluje z odpowiedzią spirometryczną na leczenie. Spirometria jest przydatna do wykrycia istniejącej obturacji dróg oddechowych u objawowych chorych, którzy mogą osiągnąć korzyści z farmakoterapii, długotrwałej tlenoterapii czy rehabilitacji pulmonologicznej bądź wszystkich tych metod.

Muszę przyznać, że jestem rozczarowana pierwszą rekomendacją, mówiącą o niewykorzystywaniu spirometrii do badań przesiewowych wykrywających obturację dróg oddechowych u osób bez objawów ze strony układu oddechowego. To trochę tak, jakbyśmy zalecili wykonywanie oznaczeń stężenia glukozy we krwi na czczo u osób otyłych dopiero wtedy, gdy wystąpią objawy choroby wieńcowej. Autorzy wytycznych podkreślają, że samo wykonanie spirometrii i jej wynik nie ma znaczenia dla podjęcia przez pacjenta decyzji o zaprzestaniu palenia tytoniu, jak również nie daje podstawy do włączenia leków rozszerzających oskrzela.

Niezaprzeczalny jest jednak fakt, że ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych stanowi predyktor przedwczesnego zgonu z różnych przyczyn, w szczególności zawału mięśnia sercowego i raka płuca.^{4,5} Z kolei to, że zły wynik spirometrii nie skłania palacza do zaprzestania palenia, wiąże się prawdopodobnie z nieprzypisywaniem istotnego wpływu obniżonej wartości FEV_1 na wzrost ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego czy raka płuca.^{4,5} Oczekiwanie na pojawienie się objawów przed wykonaniem spirometrii spowoduje u wielu palaczy nieodwracalną utratę około 50% funkcji płuc.⁴ Zgłaszane przez mnie zastrzeżenia nie są odosobnione, gdyż inni wyrażają podobne, a nawet dalej idące wątpliwości (Robert P. Young).

Wytyczne z 2007 r. wskazywały na brak korzyści wynikających z leczenia bezobjawowych pacjentów z POChP bez względu na obecność lub brak czynników ryzyka obturacji dróg oddechowych, z czym zgadzają się autorzy aktualizacji. Przedstawiają wyniki badania, w którym uczestniczyli bezobjawowi dorośli palacze tytoniu z łagodną do umiarkowanej obturacją dróg oddechowych. Wśród nich wyodrębniono trzy grupy: w pierwszej pacjenci zaprzestali palenia i stosowali placebo, w drugiej zaprzestali palenia i stosowali bromek ipratropium, trzecia była natomiast grupą kontrolną, w której nie stosowano żadnej interwencji. W grupie drugiej stosowanie bromku ipratropium nie chroniło przed wystąpieniem objawów bez względu na obecność wyjściowej obturacji dróg oddechowych. W aktualnych wytycznych nie zaleca się więc leczenia bezobjawowych pacjentów – ani tych, u których udowodniono w spirometrii obecność obturacji dróg oddechowych, ani tych bez obturacji, bez względu na istnienie lub brak czynników ryzyka obturacji.

W publikacji zwraca się uwagę na niedostateczną liczbę dowodów na korzyści płynące ze stosowania wziewnych cholinolityków czy LABA w grupie pacjentów objawowych z FEV_1 między 60-80% wn. Ograniczona liczba dowodów nie pozwala również na określenie czasu trwania terapii i częstości ponownej oceny efektów leczenia. Natomiast objawowi pacjenci z FEV_1 <60% wn. odniosą korzyści z terapii wziewnej (cholinolityki, LABA albo glikokortykosteroidy).

Monoterapia za pomocą wziewnych leków długo działających (długo działające cholinolityki, LABA) zmniejszała liczbę zaostżeń i poprawiała jakość życia. Jednak nie ma już takich dowodów na wpływ monoterapii lekami wziewnymi (cholinolitykami, LABA) na częstość i długość hospitalizacji, śmiertelność i występowanie duszności. Są prace potwierdzające wyższość leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami nad placebo w zmniejszeniu liczby zaostżeń. Autorzy uaktualnionych wytycznych kładą nacisk na fakt, że monoterapia wziewnymi glikokortykosteroidami nie powinna być preferowana u pacjentów ze stabilną POChP. Analiza wyników dotychczasowych badań, w których oceniano różne monoterapie, nie wykazała istotnych różnic pomiędzy nimi.

Niektóre badania pokazały, że połączenie w terapii różnych leków wziewnych (cholinolityki, LABA, glikokortykosteroidy) prowadzi do zmniejszenia liczby zaostżeń, hospitalizacji, śmiertelności oraz poprawy jakości życia w porównaniu do monoterapii.

pii. Istnieją również prace, które nie potwierdzają tych korzyści, a kilka nowych badań donosi o niewielkim wzroście ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. W jednym z nich, trwającym 2 lata, w którym uczestniczyło 1323 pacjentów ze średnią wartością FEV_1 39% wn., wykazano, że odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane był wyższy przy stosowaniu skojarzonej terapii (salmeterolem-flutykazonem) niż monoterapii (tiotropium) (30% v. 24%; $p=0.02$).⁶ Ponadto wśród pacjentów leczonych salmeterolem z flutykazonem obserwowano więcej przypadków zapalenia płuc niż w grupie leczonych tiotropium (8% v. 4%; $p=0,008$). Odmienne były wyniki uzyskane w badaniu UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium). Pacjentów przydzielono losowo, w stosunku 1:1, do grup otrzymujących jeden raz dziennie albo 18 μg tiotropium, albo placebo. W obu grupach pacjenci mogli nadal przyjmować wszystkie inne leki działające na układ oddechowy, zazwyczaj przepisywane im w celu leczenia POChP, z wyjątkiem wziewnych leków cholinolitycznych. Wykazano zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego w grupie leczonej tiotropium w porównaniu do placebo (ryzyko względne [RR] 0,73; CI 0,53-1,00) i brak różnic, jeśli chodzi o ryzyko udaru.

Nowa analiza przełomowego badania UPLIFT, opublikowana w 2009 r. w czasopiśmie „Lancet”, pokazuje, że tiotropium (18 μg) podawane pacjentom w umiarkowanym stadium POChP (II stadium wg GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) powodowało istotną, utrzymującą się przez cały okres 4 lat, poprawę czynności płuc. Profesor Marc Decramer, główny badacz UPLIFT, stwierdził, że „rezultaty te są bardzo ważne z punktu widzenia praktyki klinicznej, ponieważ jest to pierwsze, duże, długookresowe badanie pokazujące, że leczenie długo działającym lekiem cholinolitycznym przynosi istotne korzyści pacjentom we wczesnych stadiach POChP”.⁷ W badaniu UPLIFT wykazano, że znaczące pogorszenie czynności płuc występuje we wczesnym okresie choroby, a jak wiadomo zaostżenia przyspieszają jej postęp. Dlatego ta nowa analiza potwierdza, że pacjentów z POChP należy leczyć we wczesnych stadiach lekami takimi jak tiotropium, które mogą poprawiać czynność płuc i jakość życia oraz zmniejszać częstość zaostżeń choroby.”

W dwóch dużych badaniach trwających co najmniej 2 lata oceniano wpływ terapii skojarzonej na jakość życia za pomocą kwestionariusza – St. Georges Respiratory Questionnaire.^{6,8} Wedzicha i wsp. stwierdzili istotny wzrost poprawy jakości życia w grupie objawowych chorych z ciężką obturacją dróg oddechowych (FEV_1 39% wn.) leczonych LABA w skojarzeniu z glikokortykosteroidami w porównaniu do leczonych samym tiotropium.⁶ Z kolei w badaniu TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) pacjentów losowo podzielono na cztery grupy: pierwsza przyjmowała salmeterol i flutykazon ($2 \times 50 \mu\text{g} + 500 \mu\text{g}/24 \text{ h}$), sam salmeterol ($2 \times 50 \mu\text{g}/24 \text{ h}$), sam flutykazon ($2 \times 500 \mu\text{g}/24 \text{ h}$) lub placebo.⁸ Poprawa jakości życia była istotnie wyż-

sza w grupie pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną niż w pozostałych grupach. Z kolei Lapperre i wsp. donoszą, że stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w monoterapii albo w połączeniu z LABA wiązało się z klinicznie nieistotnym zmniejszeniem duszności w porównaniu z placebo.⁹

Badania, w których wykazano korzyści z terapii skojarzonej, nie pozwalają jednak odpowiedzieć na pytanie, u jakich pacjentów terapia skojarzona będzie korzystniejsza od monoterapii. Nie ma wystarczających dowodów na rekomendowanie stosowania leczenia skojarzonego. Wydaje się, że lekarze przy wyborze terapii powinni kierować się indywidualnymi preferencjami pacjenta, kosztami i zakresem działań niepożądanych, jak również wyważyć korzyści i szkody danej terapii dla konkretnego pacjenta.

Wytyczne zalecają prowadzenie rehabilitacji płucnej u objawowych pacjentów z ciężką POChP, $FEV_1 < 50\%$ wn., ale jednocześnie proponują rozważyć zastosowanie jej u pacjentów z $FEV_1 > 50\%$ wn., objawowych albo z ograniczoną tolerancją wysiłku pomimo zastosowania pełnego leczenia.

Zalecenia dotyczące długotrwałego leczenia tlenem pozostały niezmienione. Badania kliniczne dowiodły, że podawanie tlenu przez 15 lub więcej godzin dziennie dla utrzymania $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ zmniejsza śmiertelność u chorych z POChP mających ciężką, spoczynkową hipoksemię (średnie spoczynkowe $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$) (RR 0,61; CI 0,46-0,82). Wytyczne rekomendują stosowanie ciągłej terapii tlenem u pacjentów z POChP i ciężką spoczynkową hipoksemią ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ albo $\text{SpO}_2 \leq 88\%$). Wskazania do przewlekłej tlenoterapii obejmują pacjentów z zespołem serca płucnego albo polycytemią z PaO_2 między 55-59 mmHg.

Przedstawione wytyczne pozwolą lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej, internistom, a także lekarzom innych specjalności na właściwe podejście do pacjenta z POChP, zgodne z aktualnymi standardami.

Piśmiennictwo:

1. Minino AM, Xu JQ, Kochanek K. Deaths: preliminary data for 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2010;59:7.
2. National Heart Lung and Blood Institute. Morbidity and Mortality: 2009 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute 2009.
3. Bednarek M, Maciejewski J, Woźniak M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 2008;63:402-407.
4. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. FEV_1 : not just a lung function test but a marker of premature death from all causes. *Eur Respir J* 2007;30:616-622.
5. Young RP, Hopkins R. Lung function predicts lung cancer. *Eur Respir J* 2010;35:1421-22.
6. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al; INSPIRE Investigators. 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.
7. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al; UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.
8. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
9. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, et al; Groningen Leiden Universities Corticosteroids in Obstructive Lung Disease Study Group. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:517-27.