



Prof. dr hab. n. med.  
Joanna  
Chorostowska-  
Wynimko

Zakład Genetyki  
i Immunologii Klinicznej  
Instytut Gruźlicy i Chorób  
Płuc w Warszawie

# Racjonalna terapia POChP:

## kiedy i u kogo stosować wziewne glikokortykosteroidy

GOLD 2017 guidelines – the rational treatment of COPD

### S U M M A R Y

The very recent GOLD 2017 update introduced important modifications into the recommended standards of care for COPD patients. The proposed strategy of clinical status assessment is based solely on the symptoms, dyspnea in particular and history of exacerbations in previous year. Therapeutic recommendation have changed as well, both for long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroids. Here we present the most crucial modifications proposed by GOLD 2017, discussing their importance from the point of view of the clinical practice.

Najnowsza aktualizacja wytycznych GOLD 2017 wprowadziła znaczące zmiany w standardach postępowania klinicznego w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP). Zmodyfikowano strategię oceny stanu klinicznego, opierając ją wyłącznie na kryterium nasilenia objawów, zwłaszcza duszności, oraz liczbie i charakterze zaostrzeń przebytych w minionym roku. Zmieniono również szczegółowe zalecenia terapeutyczne, dotyczące zarówno długodziałających leków bronchodylatacyjnych, jak i wziewnych glikokortykosteroidów. Niniejsza praca omawia kluczowe zmiany zaproponowane przez GOLD 2017, zwłaszcza te najbardziej istotne z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej.

Chorostowska-Wynimko J: Zalecenia GOLD 2017. Racjonalna terapia POChP: kiedy i u kogo stosować wziewne glikokortykosteroidy. *Alergia*, 2016, 4: 4-7

**Słowa kluczowe:**  
POChP, terapia,  
glikokortykosteroidy  
wziewne

**Key words:**  
COPD, therapy, inhaled  
glucocorticosteroids

**P**rzewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest jedną z najczęściej występujących przewlekłych jednostek chorobowych i z pewnością najczęstszą przewlekłą chorobą układu oddechowego. Szacuje się, że w Polsce choruje około 2 mln osób, czyli 10% dorosłej populacji. W nadchodzących dekadach spodziewany jest dalszy wzrost chorobowości i umieralności z jej powodu. Poważnym problemem społecznym jest nie tylko liczba chorych, ale i następstwa POChP. W „rankingu” głównych przyczyn zgonów na świecie, choroba ta zajmuje obecnie czwarte miejsce. Ponieważ umieralność chorych na POChP wykazuje stałą tendencję rosnącą, oczekuje się że ciągu następnych 20 lat POChP znajdzie się na pozycji trzeciej pod względem liczby zgonów. Tymczasem, co najmniej 25% chorych z utrwaloną obturacją oskrzeli żyje bez rozpoznania i nie

jest leczona. Od kilkunastu lat rośnie świadomość znaczenia profilaktyki, wczesnego rozpoznawania i prawidłowego leczenia POChP. Wytyczne GOLD opracowywane regularnie przez najwybitniejszych ekspertów w dziedzinie obturacyjnych chorób układu oddechowego stanowią bardzo istotną i – jak wykazały doświadczenia ostatnich dziesięciu lat – efektywną formę upowszechniania wiedzy na temat POChP, jej epidemiologii, patomechanizmu oraz prawidłowego postępowania klinicznego.

Zmiany wprowadzone do ostatniej aktualizacji wytycznych GOLD doskonale odzwierciedlają ewolucję poglądów na kwestie diagnostyki i szeroko rozumianego leczenia POChP, co jest szczególnie dobrze widoczne, w porównaniu z zaleceniami GOLD z poprzednich lat (1).



## Definicja POChP

Zasadniczy wydzźwięk definicji POChP proponowanej przez najnowszy GOLD pozostał bez zmian. Jak poprzednio, podkreśla się w niej zarówno częste występowanie choroby, jak i fakt, że można jej zapobiegać i skutecznie leczyć. Znacząco większy nacisk położono natomiast na objawy choroby, wskazując na przewlekły charakter dolegliwości ze strony układu oddechowego i ograniczenie przepływu powietrza w oskrzelach. Po raz pierwszy tak wyraźnie wskazano na rolę czynników osobniczych predisponujących do rozwoju POChP u osób narażonych na działania znanych, szkodliwych substancji wziewnych. Definicja podkreśla istotne znaczenie czynników genetycznych, a także nieprawidłowego rozwoju płuc i przyspieszonego starzenia. Nowa definicja GOLD nie pomija również chorób współtowarzyszących POChP, których obecność znacząco wpływa na śmiertelność i umieralność tej grupy chorych.

## Ocena stanu klinicznego chorego na POChP

Aktualne zalecenia kontynuują filozofię holistycznej oceny stanu chorego na POChP. Tendencja do kompleksowego postrzegania tej choroby i analizowania jej wpływu na organizm chorego kształtuje również strategię leczenia rekomendowaną przez GOLD.

**Konsekwentnie więc zalecenia GOLD 2017 wskazują na podstawowe pytania, które powinna wyjaśnić ocena kliniczna chorego:**

- Stopień ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych - określany za pomocą badania spirometrycznego po podaniu krótkodziałającego leku rozszerzającego oskrzela
  - Bezpośredni wpływ zmian w układzie oddechowym na stan ogólny chorego – charakter i nasilenie objawów, zwłaszcza duszności
  - Stopień ryzyka zdrowotnego związany z chorobą, zwłaszcza w kontekście przebytych zaostrzeń i hospitalizacji z powodu POChP
- oraz
- Obecność chorób współistniejących

Aktualny GOLD niezmiennie używa powszechnie znanej skali nasilenia obturacji oskrzeli (GOLD 1-4) (Ryc. 1), do oceny stopnia duszności. Proponuje zamiennie zmodyfikowaną skalę MRC (Medical Research Council) lub też test CAT (COPD Assessment Test). Nie zmieniły się również kryteria oceny ryzyka zaostrzenia choroby.

Jak poprzednio istotna jest liczba epizodów o umiarkowanym (leczenie ambulatoryjne wymagające krótkotrwałego włączenia doustnych kortykosteroidów) lub też ciężkim nasileniu (hospitalizacja).

Po raz pierwszy natomiast tak wyraźnie wskazano na możliwą diagnostyczną rolę eozynofilii obwodowej:

- prognostyczną – wyższy odsetek eozynofiliów jako wskaźnik wyższego ryzyka zaostrzeń u chorych z wywiadem zaostrzeń w przeszłości

- predykcijną – wyższy odsetek eozynofiliów jako wskaźnik efektywności terapii wziewnymi kortykosteroidami (wGKS) w prewencji zaostrzeń POChP.

Interpretację tych zaleceń utrudnia jednak fakt, że eksperci nie pokusili się o dokładne doprecyzowanie jaki odsetek komórek kwasochłonnych należy uważać za „wyższy”. Analiza źródłowych publikacji na które powołują się zalecenia sugeruje, że może to być poziom >2% (2, 3). Jednak w samym tekście brak precyzyjnego określenia, co więcej pojawia się uwaga, że wobec rozbieżnych wyników dotychczas opublikowanych badań konieczne jest potwierdzenie tych obserwacji i zwalidowanie właściwego punktu odcięcia dla istotnej klinicznie eozynofilii obwodowej.

O ile poszczególne kryteria oceny stanu klinicznego chorego na POChP pozostały niezmienione, to proponowany sposób ich zastosowania dla kompleksowej oceny chorego uległ znaczącemu przewartościowaniu.

Radykalnie zmodyfikowano przede wszystkim strategię oceny „ABCD”, wprowadzoną w 2011 i bardzo krytykowaną, przede wszystkim przez lekarzy praktyków.

Eksperti przyznali, że w porównaniu do klasycznej skali zaawansowania obturacji (GOLD 1-4), tylko w nieznacznym stopniu poprawiła ona ocenę ryzyka zgonu, czy innych ważnych klinicznie kryteriów. Co więcej, fakt iż kategoria D była definiowana przez dwa bardzo odmienne parametry kliniczne – stopień obturacji oraz liczbę zaostrzeń był źródłem nieporozumień.

**1**  
TABELA

**Klasyczny podział nasilenia obturacji oskrzeli ocenianej w badaniu spirometrycznym po podaniu krótkodziałającego leku rozszerzającego oskrzela u osób z wartością FEV1/FVC<0,7**

Nasilenie obturacji	Wartość FEV1 (% wartości należnej)
GOLD 1 łagodna	≥ 80
GOLD 2 umiarkowana	50-79
GOLD 3 ciężka	30-49
GOLD 4 bardzo ciężka	<30

Aktualne zalecenia GOLD 2017 proponują rozdzielnie kryteriów spirometrycznych (obturacyjnych) i klinicznych (duszność i historia zaostrzeń) (Ryc. 2) oraz wprowadzają dwuczłonową charakterystykę, ocenę zaawansowania choroby (GOLD 1-4; ABCD). Na przykład bardzo ciężki stopień zaawansowania można opisać jako - POChP (stopień GOLD 4, grupa D).

Ocena stopnia utrwalonego zwężenia dróg oddechowych pozostaje niezmiennie podstawowym kryterium rozpoznania choroby.

Eksperti GOLD wskazują, że spirometria jest też wartościowym parametrem określającym ryzyko hospitalizacji i/lub zgonu z powodu POChP, ale głównie na poziomie populacji, a nie konkretnego pacjenta. Są to ich zdaniem istotne ograniczenia, zwłaszcza z punktu widzenia indywidualizacji farmakoterapii do której dążymy. GOLD 2017 opiera więc strategię leczenia przede wszystkim na kryteriach klinicznych, uznając, że są one najlepszym odzwierciedleniem choroby i potrzeb pacjenta.

Aktualna strategia „ABCD” jest znacznie prostsza, nie uwzględnia parametru FEV1 (% wartości normalnej), a jedynie duszność (punkt odcięcia: mMRC $\geq$ 2 lub CAT $\geq$ 10) oraz liczbę zaostrzeń w ostatnim roku (punkt odcięcia:  $\geq$ 2 umiarkowane lub  $\geq$ 1 ciężkie).

Dla niektórych pacjentów, na przykład w okresie zaostrzenia jedynym kryterium determinującym leczenie będzie więc charakterystyka kliniczna, bez względu na poziom obturacji oskrzeli.

Rażące rozbieżności pomiędzy stopniem obturacji (GOLD 1-4), a grupą ABCD są wskazaniem do pogłębionej diagnostyki i weryfikacji aktualnej oceny nasilenia choroby płuc.

W tym przypadku badanie spirometryczne, jako bardziej obiektywne będzie kluczowym elementem decydującym o postępowaniu i identyfikacji problemu klinicznego (zmiana leczenia farmakologicznego, leczenie chirurgiczne, identyfikacja chorych z szybką progresją obturacji).

W tym kontekście, GOLD 2017 po raz pierwszy tak szczegółowo omawia i wskazuje na konieczność wykonania u każdego chorego na POChP badania diagnostycznego w kierunku wrodzonego niedoboru  $\alpha$ -1 antytrypsyny. (można je wykonać nieodpłatnie w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, kontakt: immuno@igichp.edu.pl; tel. 22 43 12 158)

### Farmakoterapia POChP

W wytycznych podkreśla się, że nowoczesne leczenie POChP ma charakter zindywidualizowany i powinno być dostosowane do potrzeb zdrowotnych i życiowych chorego.

Kluczowym kryterium wpływającym na decyzje odnośnie strategii leczenia farmakologicznego jest grupa ABCD do której został zakwalifikowany chory.

Podobnie jak w poprzednich edycjach, w GOLD 2017 kluczowe znaczenie odgrywają leki rozszerzające oskrzela o długim czasie działania –  $\beta$ 2-mimetyki (LABA) oraz cholinolityki (LAMA) – stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi grupami leków.

- Dla chorych z grupy A zalecana jest monoterapia lekami rozszerzającymi oskrzela, czas działania dobierany w zależności od nasilenia objawów.
- W grupie B GOLD 2017 rekomenduje rozpoczęcie od monoterapii preparatem o długim czasie działania, dobierając grupę leków w kontekście chorób współistniejących i stosownie do preferencji chorego (LABA lub LAMA). Dla chorych z bardziej nasiloną dusznością wskazana jest terapia dwulekowa z zastosowaniem LABA i LAMA.
- Grupa C, to chorzy z wywiadem zaostrzeń, dla nich prawidłowa strategia leczenia ma więc również znaczenie prewencyjne. GOLD 2017 zaleca, aby leczenie rozpoczynać od monoterapii lekiem rozszerzającym oskrzela o długim działaniu wskazując na LAMA jako preferowaną grupę. Opublikowane ostatnio badania potwierdziły przewagę tej grupy w skutecznej profilaktyce zaostrzeń u chorych na POChP o charakterystyce odpowiadającej grupie C (4). Dla chorych z utrzymującą się tendencją do częstych zaostrzeń zalecana jest terapia dwulekowa skojarzeniem LABA/LAMA lub też LABA/wGKS, ze wskazaniem na to pierwsze połączenie.
- Grupa D, to osoby z najbardziej dokuczliwymi objawami i z reguły z bardzo zaawansowanym procesem chorobowym. GOLD 2017 zaleca a priori terapię dwulekową LABA/LAMA, ewentualnie LABA/wGKS. Ten ostatni zestaw jest połączeniem z wyboru szczególne wskazanym dla chorych u których współistnieje POChP i astma oskrzelowa oraz dla pacjentów z wyższą eozynofilią obwodową. W przypadku niepowodzenia terapii dwulekowej, czyli u pacjentów z dalszymi epizodami zaostrzeń POChP, GOLD 2017 proponuje dwie alternatywne opcje:
  - rozpoczęcie terapii trójlekowej LAMA/LABA/wGKS
  - kontynuację terapii dwulekowej, ale z zastosowaniem LABA/wGKS. Dopiero w przypadku jej niepowodzenia zaleca się dodanie LAMA, dla uzyskania zestawu trójlekowego LABA/wGKS/LAMA.
 Jeśli zastosowanie skojarzenia LAMA/LABA/wGKS nadal nie przynosi oczekiwanego wpływu na liczbę zaostrzeń, eksperci proponują:
  - Dodać roflumilast, wyłącznie u chorych z FEV1 <50% wn i z fenotypem przewlekłego zapalenia oskrzeli, zwłaszcza z wywiadem hospitalizacji z powodu POChP w ciągu minionego roku
  - Dodać makrolid, preferowana azytromycyna, biorąc jednak pod uwagę ryzyko rozwoju flory opornej
  - Odstawić wGKS, ze względu na ryzyko działań niepożądanych. Warto podkreślić zaskakujący brak konsekwencji, a nawet sprzeczność. Eksperti wskazują na możliwość bezpiecznego zaprzestania terapii wGKS odwołując się do wcześniejszego rozdziału zaleceń GOLD 2017 w którym wyraźnie podnoszą brak jednoznacznych danych potwierdzających tego typu opinie.



GOLD 2017 bardzo obszernie omawia również inne farmakologiczne i niefarmakologiczne metody leczenia, podkreślając ich istotne znaczenie dla indywidualnego przebiegu choroby i ryzyka powikłań u poszczególnych chorych.

## Opinia eksperta

### Rola glikokortykosteroidów wziewnych w terapii POChP w kontekście GOLD 2017

Podobnie jak w poprzednich latach glikokortykosteroidy wziewne zalecane są w terapii przewlekłej i skojarzonej przede wszystkim u chorych na POChP z wywiadem nawracających zaostrzeń. Oczekiwany efektem jest obniżenie liczby zaostrzeń, poprawa parametrów wentylacyjnych oraz jakości życia. Kolejną grupą chorych na POChP dla których leczenie skojarzone LABA/wGKS jest terapią z wyboru są pacjenci ze współistnieniem POChP i astmy oskrzelowej oraz chorzy na POChP u których obserwowana jest eozynofilia obwodowa. U pozostałych chorych zakwalifikowanych do grupy C lub D, przewlekłe leczenie wGKS w ramach terapii dwu- (LABA/wGKS) lub trójlekowej (LAMA/LABA/wGKS) jest kolejnym etapem leczenia, zalecanym w razie niepowodzenia poprzednich zestawień lekowych.

Warto w tym kontekście odwołać się do nieco innej filozofii kształtowania strategii leczenia POChP, w oparciu o fenotypowanie kliniczne. Przykładem są tu doskonałe zalecenia opracowane przez hiszpańskie towarzystwo naukowe SEPAR, w których również wskazuje się, że terapia z zastosowaniem wGKS powinna być a priori rozważana u chorych ze współistnieniem POChP i astmy oskrzelowej, lub u chorych z częstymi zaostrzeniami niezależnie od dominującego fenotypu klinicznego – rozedmy lub przewlekłego zapalenia oskrzeli (5).

### Ryzyko powikłań u chorych przewlekłe leczonych wGKS

Eksperti GOLD 2017 wskazują na ryzyko powikłania pod postacią zapalenia płuc u chorych przewlekłe leczonych wGKS. Po raz pierwszy wskazują, że u chorych z eozynofilią obwodową < 2% to ryzyko wydaje się wzrastać (6). Równocześnie jednak zaskakują omawiając bardzo obszernie badania brytyjskie, które w dużej grupie populacyjnej chorych na POChP nie wykazały takiej zależności w warunkach codziennej praktyki klinicznej (7). Na marginesie warto podkreślić, że wspomniane ryzyko jest przypisywane całej grupie wGKS, jest to więc efekt charakterystyczny dla grupy leków, a nie konkretnej substancji terapeutycznej. Nie jest również całkowicie jasne, jakie znaczenie kliniczne, poza niewątpliwie poważnym epizodem jaki jest ciężkie zaostrze-

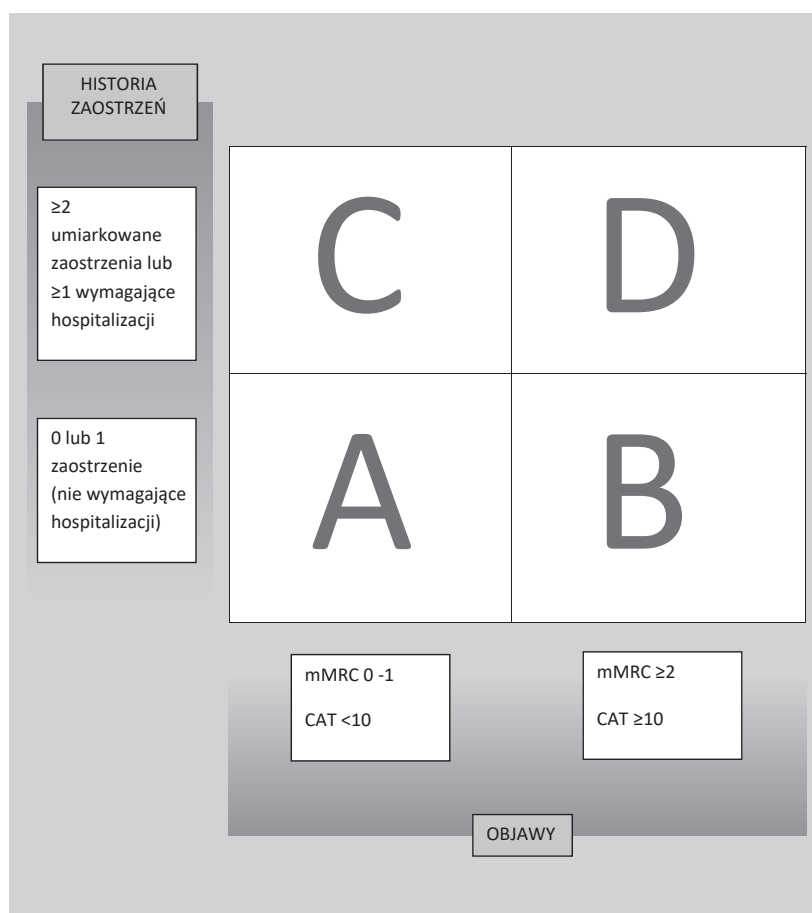
nie POChP, należy przypisywać temu powikłaniu. Wykazano, że stan chorych przyjmowanych do szpitala z powodu zaostrzenia POChP w przebiegu zapalenia płuc, nie zależał od uprzedniej terapii wGKS. Podobnie cały przebieg hospitalizacji (nasilenie objawów, powikłania, w tym ciężkie, długość hospitalizacji oraz ryzyko rehospitalizacji i zgonu) były podobne u chorych uprzednio leczonych lub też nie, wGKS (8).

Zalecenia GOLD 2017 słusznie podkreślają, że wiedza na temat optymalnej długości stosowania terapii skojarzonej z udziałem wGKS jest skąpa, a dostępne wyniki badań niejednoznaczne, a nawet częściowo sprzeczne zwłaszcza w kontekście celowości i możliwego pogorszenia parametrów klinicznych (FEV1, liczba zaostrzeń) po zakończeniu przewlekłej terapii w GKS. ■

2

RYC.

Strategia kwalifikacji chorych według kryteriów objawowych: nasilenie duszności ocenianej za pomocą skali mMRC lub CAT oraz liczby zaostrzeń w okresie ostatnich 12 miesięcy ( roku).



**Piśmiennictwo:** 1. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. <http://goldcopd.org/> 2. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF i wsp.: Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids; a post hoc analysis of the WISDOM trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016; 4: 390-8. 3. Pavord I, Lettis S, Locantore N i wsp.: Blood eosinophils and inhaled corticosteroids /long-acting beta-2 agonists efficacy in COPD. *Thorax* 2016;71: 118-25. 4. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T i wsp.: Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations in COPD. *New England Journal Medicine* 2011; 364:1093-103. 5. Miravittles M, Soler-Cataluna J, calle M. i ws.: Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). *Arch. Bronconeumol.* 2014; 50: 1-16. 6. Pavord I, Lettis S, Anzueto A i wsp.: Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient level meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016; 4: 731-41. 7. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N. i wsp.: Effectiveness of Fluticasone Fuorate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *New England Journal Medicine* 2016; 375:1253-60. 8. Singanayagam A, Chalmers JD, Akram A. i wsp. Impact of inhaled corticosteroids use on outcome in COPD patients admitted with pneumonia. *European respiratory Journal* 2011; 38: 36-41.

Pracę nadesłano  
2016.12.15  
Zaakceptowano  
do druku 2016.12.16

Konflikt interesów nie występuje.