

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Tadeusz Płusa

Wydział Lekarski, Uczelnia Łazarskiego w Warszawie

Właściwe rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc a personalizowane leczenie

Proper diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and personalised treatment

Streszczenie

W leczeniu chorób przewlekłych przyjmuje się zasadę docierania do celu – *treat to target*. Jest to możliwe, o ile rozpoznanie choroby jest właściwe, oparte na współczesnych kryteriach. Drugim warunkiem skutecznej realizacji postawionego celu jest posiadanie odpowiednich leków, które mogą docierać do najbardziej obwodowych dróg oddechowych. Proces zapalny w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) toczy się bowiem w małych oskrzelach, do których nie wszystkie leki wziewne mogą się dostać. Ponadto rozpoznanie endotypu POChP – eozynofilowego lub neutrofilowego – ma istotne znaczenie w doborze leczenia. Chorzy z endotypem eozynofilowym POChP dobrze reagują na wziewne glikokortykosteroidy, natomiast w przypadku endotypu neutrofilowego lepszą odpowiedź pozwalają uzyskać preparaty długo działających agonistów muskarynowych (LAMA). Leczenie benralizumabem i mepolizumabem u chorych na POChP z wysoką eozynofilią znacząco zmniejszało liczbę zaostrzeń. Z uwagi na nowe możliwości terapeutyczne konieczne jest precyzyjne rozpoznanie choroby, aby stosownie do endotypu i fenotypu personalizować podejmowane leczenie.

Słowa kluczowe

POChP, endotypy, eozynofilia, małe oskrzela, leczenie

Abstract

In the treatment of chronic diseases, the principle of reaching the goal or “treat to target” is assumed. It is possible if the diagnosis of the disease is appropriate, based on contemporary criteria. The second condition in the effective implementation of the goal is to have appropriate drugs that can reach the most peripheral airways. The inflammatory process in the course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) takes place in small bronchi, which not all inhaled drugs can reach. In addition, the diagnosis of COPD – eosinophilic or neutrophilic endotype – is important in the choice of treatment. In the eosinophilic endotype, patients with COPD respond well to inhaled glucocorticoids, while in the neutrophilic endotype there is a better response to administered preparations of long-acting muscarinic agonists (LAMA). Treatment with benralizumab and mepolizumab in patients with COPD with high eosinophilia significantly reduced the number of exacerbations. New therapeutic options require a precise diagnosis of the disease in order to personalise the treatment according to the endotype and phenotype.

Key words

COPD, endotypes, eosinophilia, small bronchi, treatment

Wstęp

Leczenie chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) ma na celu przede wszystkim poprawę jakości życia poprzez właściwą kontrolę objawów, leczenie chorób współistniejących, poprawę czynności oddychania i ogólnej sprawności fizycznej. Z drugiej strony zwraca się uwagę na zmniejszenie liczby zaostrzeń choroby, konieczności nagłych wizyt u lekarza oraz hospitalizacji, co ma wynikać ze skuteczności postępowania leczniczego, które hamuje progresję choroby, a w końcowym efekcie – zmniejsza umieralność.

Cele i ograniczenia skutecznego leczenia

Głównym celem w leczeniu chorych na POChP wg większości światowych i regionalnych rekomendacji jest zmniejszenie stopnia nasilenia objawów choroby, liczby zaostrzeń oraz poprawa jakości życia. Aby osiągnąć wyznaczone cele, konieczne jest stałe uaktualnianie postępowania na podstawie danych uzyskiwanych z badań klinicznych [1]. Tworząc zalecenia, nie wolno jednak zapominać, że powinny one przede wszystkim uwzględniać chorego, a nie chorobę, zwłaszcza w przypadku wielu schorzeń współistniejących [2]. Z tego powodu leczenie chorych na POChP powinno być dobierane indywidualnie, z respektowaniem zaleceń i stanu wiedzy, a nie tylko sztywnych wytycznych. Pomocne w tym zakresie może być poprawne diagnozowanie i wynikająca z tego tzw. personalizowana terapia.

Opracowywane rekomendacje powinny być na tyle czytelne i zrozumiałe dla lekarzy praktyków, aby nie wymagały dodatkowej interpretacji, która może często wpływać na poprawność postępowania. Zalecenia oparte na danych medycyny faktów (*evidence-based medicine*) powinny stanowić podstawę kształtowania postępu w leczeniu, ale po ich przeanalizowaniu i oszacowaniu korzyści i ryzyka dla chorego [3]. Mimo opracowanych i uaktualnianych co roku rekomendacji dotyczących rozpoznawania i leczenia astmy i POChP nadal stwierdza się złe rozpoznania i niewłaściwe leczenie u ok. 50% chorych [4]. Dodatkową trudnością w różnicowaniu obu patologii obturacyjnych dróg oddechowych jest fakt, że ok. 15–20% chorych na POChP ma objawy typowe dla astmy, co jest określane jako zespół nakładania (*asthma-COPD overlap syndrome* – ACOS) [5]. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić podstawowe cechy POChP, które stanowią podstawę rozpoznania.

Leczenie chorych na POChP ma jednak szereg ograniczeń, które sprawiają, że możliwe jest jedynie częściowe realizowanie powyższych celów. Należą do nich [6]:

- zróżnicowana reakcja na stosowane glikokortykosteroidy wziewne (wGKS),
- działania niepożądane powodowane skutecznym leczeniem POChP,
- niezadowolająca współpraca z chorym, co jest obserwowane w przewlekłych chorobach – wielu chorych źle współpracujących z lekarzem utrzymuje swój stan zdrowia na granicy zaostrzenia objawów,
- brak danych wskazujących, że jakiegokolwiek postępowanie zapobiegawcze jest możliwe u chorych odpowiadających na leczenie,
- zachorowalność i umieralność – pozostające nadal istotnym problemem.

Fenotypy i endotypy

Zasadniczym problemem w POChP jest heterogeny charakter choroby, która ma określone czynniki wyzwalające oraz zróżnicowany stopień nasilenia objawów w zależności od procesu zapalnego, co powoduje, że podejmowane leczenie nie zawsze jest skuteczne. W takiej sytuacji wyróżnienie grup chorych – fenotypów, a także zdefiniowanie mechanizmów patofizjologicznych – endotypów – może umożliwić optymalne dostosowanie leczenia do indywidualnych oczekiwań [7].

Oryginalne podejście do problemu przedstawiono w zaleceniach hiszpańskich, w których wyróżniono cztery kliniczne fenotypy POChP stanowiące podstawę doboru leczenia:

- fenotyp z nieczęstymi zaostrzeniami, ale z przewlekłym zapaleniem lub rozedmą,
- fenotyp mieszany astma/POChP – ACOS,
- fenotyp z częstymi zaostrzeniami i z dominującą rozedmą,
- fenotyp z częstymi zaostrzeniami i z dominującym zapaleniem oskrzeli [8].

Na podstawie tego podziału u chorych z mniej niż dwoma zaostrzeniami w roku zaleca się stosowanie jedynie bronchodylatorów, natomiast u chorych z częstymi zaostrzeniami i obrazem przewlekłego zapalenia oskrzeli (z kaszlem wytwórczym trwającym dłużej niż 3 miesiące w roku przez ponad 2 kolejne lata) rekomendowane jest stosowanie obok bronchodylatorów także wGKS, inhibitorów fosfodiesterazy i antybiotyków. Z kolei u chorych z zaostrzeniami i dominującą rozedmą potwierdzoną radiologicznie bez kaszlu wskazane są długo

działające bronchodylatory, a w niektórych przypadkach wGKS. U chorych z nakładaniem się astmy i POChP stwierdza się zwiększoną odpowiedź na wGKS, bo u podstaw zjawiska leży eozynofilowe zapalenie oskrzeli [8].

U chorych na POChP z desaturacją, z hipokseміą i hiperkapnią należy dążyć do optymalizacji leczenia w zakażeniach powodujących zaostrzenie choroby, z suplementacją tlenem (2 l/min), a w przypadkach szczególnie ciężkich konieczne jest stosowanie nieinwazyjnej wentylacji [9]. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych przydatne są dane uzyskiwane w kwestionariuszach, za pomocą których można określić fenotyp.

Poznanie mechanizmów kształtujących objawy POChP umożliwiło wyróżnienie dwóch głównych endotypów choroby [10]:

- eozynofilowy – alergiczny oraz niealergiczny, z przewagą aktywnych eozynofili [11],
- neutrofilowy – z dominującą rolą neutrofilów.

Zasadność takiego podziału potwierdzają obserwacje kliniczne oraz zbieżność z trudnościami diagnostycznymi i terapeutycznymi. Wynika ona z faktu, że u części chorych na POChP stwierdza się zwiększoną liczbę eozynofili, zarówno w surowicy, jak i w drogach oddechowych. Analizy przeprowadzone u 3084 chorych wykazały, że u 40% z nich eozynofilia przekraczała 2%, a u 17% wynosiła ponad 300 komórek/ μ l [12]. W badaniu obejmującym 1704 chorych na POChP u 20,6% z nich wykazano eozynofilię we krwi $> 2\%$ [13], a w innym badaniu, obejmującym 168 chorych aż 32,9% miało eozynofilię ponad 2% [14]. Według badań Bafadhela [15] granicą odcięcia, która może mieć znaczenie praktyczne, zwłaszcza w leczeniu, jest wartość eozynofilii ponad 2%. Stwierdzenie większych odsetków eozynofili przez innych autorów tylko potwierdza, że mają one istotne znaczenie w patogenezie POChP, tworząc swoisty endotyp choroby.

Rozpoznanie endotypu eozynofilowego POChP stanowi istotne wskazanie do stosowania wGKS, w odróżnieniu do endotypu neutrofilowego, w którym rekomendowane jest podawanie innych leków – niesteroidowych, w tym długo działających agonistów muskarynowych (*long acting muscarinic agonists* – LAMA) [16]. Chorzy na POChP ze znaczną eozynofilią dobrze odpowiadają także na leki biologiczne. Benralizumab u chorych na POChP z eozynofilią ponad 300 komórek/ μ l znamienne zmniejszał liczbę zaostrzeń [17]. Podobny efekt uzyskiwano po podaniu mepolizumabu w dawce 100 mg, przy czym ściśle korelował on z liczbą eozynofili we krwi i w płwocinie [18].

Zmienność dobową objawów

Dobowe zmiany w narządach wewnętrznych podlegają regulacji jądra nadskrzyżowaniowego (*nucleus suprachiasmatic*) umiejscowionego w przednim podwzgórzcu, które jest głównym stymulatorem dobowym (*circadian pacemaker*) u ludzi [19]. Rytm dobowy pracy narządów wewnętrznych, w tym układu oddechowego, został poznany jako mechanizm powodujący optymalizację ich funkcjonowania [20]. W praktyce klinicznej zmienność dobową występowania i nasilenia objawów choroby warunkuje tzw. dobre i złe dni. Dostępne opisy i własne obserwacje wskazują, że objawy mogą się nasilać zarówno w godzinach porannych, jak i nocnych. U części chorych poranny rozruch stanowi istotny problem, zwłaszcza jeśli zalegająca wydzielina w drogach oddechowych znacząco blokuje światło oskrzeli. Po oczyszczeniu, najczęściej w procesie nasilonego kaszlu, następuje poprawa wentylacji i duszność się zmniejsza. U niektórych chorych na POChP stwierdza się zaburzenia snu w postaci trudności w zasypianiu lub w postaci skracania snu, z naprzemiennym przebudzaniem i zasypianiem, co można nazwać czuwaniem zamiast spania. Stwierdzana u nich nocna desaturacja tlenu jest następstwem hipowentylacji w czasie snu, co predysponuje do wystąpienia nadciśnienia płucnego. Stanowi ono następstwo długotrwałej, ciężkiej hipoksemii w przebiegu zaawansowanej POChP [21]. W długofalowych badaniach przeprowadzonych u 131 chorych na POChP wykazano, że tylko u 25% z nich dochodzi do rozwoju nadciśnienia płucnego, a roczna progresja wartości ciśnienia wynosiła 0,4 mm Hg [22]. Z hipokseміą wiąże się także występowanie nocnych zaburzeń rytmu serca, co z kolei sprzyja zwiększonej umieralności [23].

Wykazano wpływ wysiłku na czynności oddechowe u zdrowych, a także zmienność FVC i FEV₁ w czasie dnia i nocy u hospitalizowanych chorych na astmę i zapalenie oskrzeli. Stwierdzono zmniejszenie wartości oznaczanych wskaźników spirometrycznych w godzinach nocnych, ale nie obserwowano równoległego pogarszania się objawów choroby. Podobnie w badaniu przeprowadzonym przez Fregoneziego i wsp. [24] u chorych na POChP udokumentowano dobowe wahania parametrów oddechowych – FVC i FEV₁ od 13% do 15% między pomiarem porannym (8.00) i popołudniowym (17.00). Zmniejszenie wartości PEF u tych chorych w oznaczanych porach wynosiło 9%. Powyższe sytuacje kliniczne znacznie nasilają się w czasie za-

ostrzeń choroby, pogarszając jakość życia chorych i często stanowiąc wskazanie do hospitalizacji [25]. Wykazano jednak, że ograniczenie przepływu powietrza w oskrzelach chorych na POChP nie koreluje ze zgłaszanymi objawami, stopniem upośledzenia sprawności ruchowej oraz jakością życia [16]. W badaniu SYMBOL [26] potwierdzono ponadto, że u 57% chorych na POChP z ciężkim ograniczeniem przepływów występowanie objawów porannych ograniczających aktywność korelowało z ciężkim przebiegiem choroby. Z kolei z badań, które przeprowadzili Burgel i wsp. [27], wynika, że u chorych na POChP z podobnymi zaburzeniami przepływów powietrza rozwijają się różne obrazy kliniczne, co wskazuje na różne fenotypy choroby.

Kierując się występowaniem zaburzeń saturacji u tych chorych, zaproponowano podział na desaturujących i niedesaturujących. W badanych grupach wartość średniego ciśnienia w tętnicy płucnej w spoczynku u chorych desaturujących wynosiła $33,1 \pm 0,7$ mm Hg, a u niedesaturujących $19,8 \pm 4,3$ mm Hg, natomiast stężenie tętniczego PaCO_2 – odpowiednio – $50,0 \pm 0,8$ i $38,0 \pm 6,9$ mm Hg [23]. Stwierdzone różnice potwierdzają dotychczasowe obserwacje i dokumentują zmienność przebiegu klinicznego choroby, a także wskazują kierunki postępowania leczniczego. Konieczna jest walidacja dotychczasowych danych charakteryzujących przedstawiane fenotypy POChP na dużym materiale klinicznym. Badanie ECLIPSE (*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*), w którym gromadzono dane kliniczne, radiologiczne, biologiczne i genetyczne od chorych na POChP, przybliżyło rozwiązanie problemu, ale nie pozwoliło na jednoznaczne wydzielenie nowych fenotypów [28]. Ujawniono ostatnio, że dym tytoniowy u chorych na POChP powodował istotne zaburzenia regulacji podstawowych procesów fizjologicznych, prowadząc do zakłócenia stanu psychicznego w postaci stanów depresyjnych i lękowych. Wykazano, że u podłoża tych zmian leżą zaburzenia rytmu dobowego wydzielania kortykosteronu i serotoniny [29]. Dane te dodatkowo potwierdzają zasadność prowadzenia terapii antynikotynowej u tych chorych.

Znaczenie małych oskrzeli

Badania małych oskrzeli u chorych na POChP opierają się głównie na materiale uzyskiwanym z autopsji i resekcji miąższu płucnego. Typowe zmiany patologiczne w POChP uwzględniają proces zapalny w małych oskrzelach i dokonującą się destrukcję miąższu płucnego (rozedmę), które powodują ograniczenie

przepływu powietrza. Przerwanie mocowań pęcherzyków do oskrzeli prowadzi do destabilizacji dróg oddechowych i przedwczesnego zmniejszenia ich światła. U podstaw tych zmian leży proces zapalny korelujący z rozległością zmian spowodowanych przez enzymy proteolityczne uwalniane z neutrofilów, które się tam gromadzą [30].

Rozedmę w przebiegu POChP różnicuje się na centralno- i pełnozrazikową, w zależności od największego nasilenia zmian. Znamienne wpływa ona na postępujące ograniczenia przepływu powietrza wraz z dokonującymi się zmianami w małych oskrzelach. Nacieki komórkowe złożone z makrofagów, neutrofilów, limfocytów T i B, a także zmiany włókniste i obecność wydzieliny w świetle oskrzeli kształtują obturację małych oskrzeli [31]. Należy podkreślić, że limfocyty T gromadzą się zarówno w dużych, jak i małych oskrzelach, w pęcherzykach i wokół naczyń, przy czym są to głównie limfocyty T1 mające zdolność wytwarzania interferonu γ [32] i działające cytotoksycznie poprzez wydzielanie perforyny i granzymu, które mają zdolność niszczenia miąższu płucnego [33].

U chorych na POChP ograniczenie przepływu powietrza jest uwarunkowane obecnością rozedmy i zapaleniem toczącym się w małych oskrzelach. Udokumentowanie tych zmian było niezwykle trudne ze względu na małą dostępność technik badawczych. Podejmowane obserwacje kliniczne potwierdzają znaczenie czynnościowe zmian dokonujących się w małych oskrzelach u chorych na POChP [34]. Badano m.in. odpowiedź bronchodylatacyjną, stopień duszności i wydolność wysiłkową u 16 chorych z objawami POChP w stadium łagodnym (objawowym). Stwierdzono, że leczenie bronchodylatacyjne dawało niewielką poprawę wartości wdechowej pojemności dynamicznej (*inspiratory capacity* – IC), pojemności życiowej (*tidal volume* – TV) i stopnia duszności w czasie wysiłku fizycznego, co łącznie wskazywało na obecność zmian obturacyjnych w małych oskrzelach. Po wykazaniu, że w małych oskrzelach u chorych na astmę i POChP toczy się proces zapalny, konieczne stało się zrewidowanie dotychczas stosowanego leczenia miejscowego. Ujawniono bowiem, że liczba komórek zapalnych – u chorych na astmę głównie pobudzonych eozynofiliów (EG2+) i limfocytów T, u chorych na POChP neutrofilów i limfocytów T, a u niektórych chorych także eozynofiliów – jest znamienne zwiększona w obwodowych częściach drzewa oskrzelowego. Odnotowano tam ponadto dużą aktywność uwalnianych mediatorów zapalnych, które kształtują obraz kliniczny choroby [35].

Dotychczas wydawało się, że leki przeciwzapalne (głównie glikokortykosteroidy – GKS) podawane wziewne wg przyjętych zasad leczenia astmy – *Global Initiative for Asthma* (GINA) i POChP – *Global Initiative for Chronic Lung Disease* (GOLD) spełniają pokładane w ich oczekiwania. Ich penetracja do dróg oddechowych i depozycja w obwodowych odcinkach drzewa oskrzelowego są bardzo zróżnicowane (tab. 1), ale u większości chorych umożliwiały one skuteczną kontrolę choroby. Jednak ciężka i trudna do leczenia astma stwierdzana u ok. 5–10% chorych stanowi wciąż problem terapeutyczny i wyzwania skłaniające do dalszych badań [35, 36].

Leki podawane wziewnie stanowią główną formę leczenia chorych z objawami obturacji dróg oddechowych. Wytwarzany aerozol powinien przynieść lek przeciwzapalny do miejsca toczącego się procesu zapalnego. O możliwości spełnienia tego podstawowego zadania decyduje wielkość wytworzonej cząsteczki aerozolu, która jest określana jako wartość jej średniej masowej aerodynamicznej (*median mass aerodynamic diameter* – MMAD) [36]. O skuteczności terapii wziewnej decyduje aktywność biologiczna podanego związku farmakologicznego, a w przypadku GKS – jego powinowactwo do receptora steroidowego [6], a także stężenie leku w miejscu zapalenia, czyli wielkość depozycji. W przypadku procesu zapalnego w obrębie małych oskrzeli MMAD podawanej cząsteczki wziewnego GKS nie powinna przekraczać 2,0 μm [36].

Leczenie chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc

Leczenie chorych na POChP powinno uwzględniać z jednej strony ich oczekiwania, a z drugiej analizę korzyści i ryzyka powikłań choroby i terapii. Aż 71% chorych na POChP liczy na to, że zastosowane leczenie zmniejszy lub całkowicie usunie uczucie duszności, 40% liczy na spokojny sen, 40% ma nadzieję na swobodne wykonywanie wysiłków fizycznych, 30% sądzi, że leczenie będzie bezpieczne, a 19% chorych oczekuje wyleczenia [37]. Z tego powodu leczenie farmakologiczne powinno być intensyfikowane w zależności od stopnia ciężkości choroby [37], ryzyka zaostrzeń oraz stopnia upośledzenia sprawności [38].

Leki antycholinergiczne, obecnie głównie LAMA, stanowią podstawową grupę w leczeniu chorych na POChP, ponieważ w znamienny sposób przeciwdziałają procesom patofizjologicznym prowadzącym do postępu choroby. Zalecane są do stosowania w każdym stopniu rozwoju zmian, a pozostała

terapia powinna być traktowana jako uzupełnienie [39]. W ich mechanizmie działania podkreśla się wpływ na włókna nerwu błędnego odpowiedzialne za utrzymywanie prawidłowego światła oskrzeli. Działanie to jest wspomagane przez wolne zakończenia nerwowe (bezmielinowe włókna C) znajdujące się w błonie śluzowej oskrzeli, krtani, nosa i przetyku, których droga przebiega włóknami nerwu błędnego. Leki antycholinergiczne hamują łuk odruchowy (wolne zakończenia włókna C – zwój nerwu błędnego – uwolnienie acetylocholino – pobudzenie receptorów skurczu oskrzeli) na poziomie receptorów muskarynowych [34].

Leki z grupy agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych uznawane są za aktywne w oddziaływaniu na mięśnie gładkie oskrzeli. Stosowane są w postaci wziewnych preparatów krótko działających (*short acting beta-agonist* – SABA) i długo działających (*long acting beta-agonist* – LABA). Ich mechanizm działania polega na pobudzeniu receptorów na komórkach mięśni gładkich oskrzeli, co doprowadza do ich rozkurczu. U chorych na POChP leki te wywołują określony efekt rozkurczowy, ale nie przerywają nadmiernej stymulacji cholinergicznej – łuku odruchowego związanego z pobudzeniem włókien C przez czynniki toksyczne. Leki z tej grupy są niezwykle skuteczne w astmie oskrzelowej, w której do skurczu oskrzeli dochodzi na skutek degranulacji komórek tucznych pod wpływem alergenu. U chorych na POChP nie zaleca się ich zbyt długiego stosowania w monoterapii, bo po pewnym czasie mogą doprowadzić do tachyfilaksji [40]. Równocześnie zaleca się podawanie preparatów agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych na

Tabela 1. Wielkość cząsteczki (*median mass aerodynamic diameter* – MMAD) i depozycja płucna wziewnych glikokortykosteroidów [36]

Wziewny glikokortykosteroid	MMAD (μm)	Wartość depozycji płucnej (%)
triamcynolon CFC	4,5	14
flutikazon DPI	4,0	15
flunizolid CFC	3,8	19
beklometazon DPI	3,5	8
flutikazon CFC	2,6	13
flunizolid HFA	1,2	68
beklometazon HFA	1,1	56
cyklezonid HFA	1,0	52

CFC – chlorofluorocarbon, HFA – hydrofluoroalkane, DPI – dry powder inhaler

każdym etapie rozwoju choroby w celu wzmocnienia efektu bronchodylatacyjnego, a także w skojarzeniu z wGKS, o ile wykazano jego skuteczność [41]. **Metyloksantyny** mają najłagodniejsze działanie rozkurczające oskrzela i zaleca się ich podawanie w terapii skojarzonej na każdym etapie rozwoju choroby, jeśli są dobrze tolerowane. Dodatkowo powodują one pobudzenie ośrodka oddechowego i poprawę kurczliwości mięśni oddechowych [40].

Glikokortykosteroidy wziewne stosowane u chorych na POChP wykazują zróżnicowane efekty kliniczne [42]. Według różnych analiz zaledwie ok. 10–30% leczonych odpowiada na wGKS. Z drugiej jednak strony zaleca się ich stosowanie w czasie zaostrzeń POChP równolegle z antybiotykami [40]. W badaniu TORCH oceniono wpływ GKS na umieralność wśród chorych na POChP i wykazano, że w ciągu 3 lat zmarło 12,6% chorych przyjmujących salmeterol i flutikazon, 13,5% przyjmujących salmeterol, 16,0% przyjmujących flutikazon i 15,2% przyjmujących placebo. Równocześnie stwierdzono znamienne zwiększoną liczbę chorych na zapalenie płuc w grupie przyjmującej flutikazon, ale potwierdzono zmniejszenie liczby zaostrzeń o ok. 30%, przy braku wpływu GKS na zmniejszanie FEV₁ [41].

Leczenie przewlekłe wGKS jest dopuszczalne u chorych z FEV₁ < 50% wartości należnej oraz z często nawracającymi zaostrzeniami, z powodu wpływu na poprawę jakości życia i zmniejszenie liczby zaostrzeń [43]. Porównanie dwóch analiz *post-hoc* badań TORCH [44] i UPLIFT [45] u chorych na POChP wykazało korzystny wpływ leczenia łączonego (LABA + wGKS) na oceniane parametry, w tym znaczne zmniejszenie umieralności i spowolnienie postępu choroby.

Mukolityki są zalecane w celu skutecznego usuwania wydzieliny gromadzącej się w drogach oddechowych. Część z nich wykazuje działanie antyoksydacyjne i z tego powodu jest szczególnie polecana, aby przywrócić zaburzoną równowagę między utleniaczami i antyutleniaczami [45].

Skuteczność terapii

Skuteczność stosowanej terapii u chorych na POChP jest przedmiotem badań i wieloletnich programów. Wnioski z nich uzyskane kształtują współczesne konsensusy i zalecenia postępowania na każdym etapie pomocy medycznej. Analiza działań ubocznych oraz powikłań określa zakres przeciwwskazań i sposób podawania leków (dawkowanie, drogi podawania, dopuszczalny czas stosowania). Przyjęte kryteria pozwalają sformułować ogólną za-

sadę terapii, zgodnie z którą chory powinien przyjmować najniższe dawki leków, które zapewniają mu stabilizację choroby, przy czym leczenie powinno być indywidualnie dobrane.

Podsumowanie

Leczenie chorób przewlekłych zakłada docieranie do celu, czyli *treat to target*. Nie jest to jednak łatwe w przypadku chorych na POChP, bo kryteria wyznaczające uzyskanie „celu” są złożone i trudne do jednoznacznej oceny. Szczególną trudność stanowią choroby współistniejące, a także czynniki środowiskowe i działania uboczne terapii.

W kontrolowaniu leczenia konieczne jest zarówno określenie stopnia ciężkości choroby, jak i stały nadzór nad jej przebiegiem. Duże znaczenie ma edukacja chorych, gdyż posiadana przez nich wiedza ułatwia porozumienie i skuteczne kontrolowanie dawkowania leków. Chory powinien mieć swobodę w decydowaniu o zwiększaniu i zmniejszaniu dawek leków. Istotną rolę odgrywają także media, które powinny promować właściwe postawy.

Podawanie wziewne GKS w nowej formulacji *extra-fine* jest bardziej skuteczne, ponieważ umożliwia uzyskanie lepszej depozycji w najbardziej obwodowych oskrzelach. Zagadnienie to jest jednak skomplikowane, bo poza wielkością inhalowanej cząsteczki należy uwzględnić rodzaj inhalatora i charakterystykę farmakokinetyczną podawanego GKS, a także odpowiedź chorego na POChP na GKS.

Z tego powodu leczenie u każdego chorego na POChP powinno być indywidualnie dobrane – personalizowane, z uwzględnieniem fenotypu i endotypu choroby, chorób towarzyszących, przy zachowaniu poprawnej relacji chory – lekarz.

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Wilt TJ, Guyatt G, Kunz R i wsp. Deciding what type of evidence and outcomes to include in guidelines: article 5 in integrating and coordinating efforts in COPD guideline development. An official ATS/ERS workshop report. *Proc Am Thorac Soc* 2012; 9: 243-250.
2. Hughes LD, McMurdo ME, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing* 2013; 42: 62-69.
3. Miravittles M, Roche N, Cardoso J i wsp. Chronic obstructive pulmonary disease guidelines in Europe: a look into the future. *Respir Res* 2018; 19: 11-20.
4. Wise RA, Tashkin DP. Preventing chronic obstructive pulmonary disease: What is known and what needs to be done to make a difference to the patient? *Am J Med* 2007; 120 (8 suppl 1): S14-S22.

5. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 74-79.
6. Winkler J, Hochhaus G, Derendorf H. How the lung handles drugs: pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 356-363.
7. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J* 2008; 31: 1334-1356.
8. Miravittles M, Jose Soler-Cataluna J, Calle M i wsp. Treatment of COPD by clinical phenotypes. Putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013; 41: 1252-1256.
9. Toraldo DM, De Nuccio F, Gaballo A i wsp. Use of cluster analysis to describe desaturator phenotypes in COPD: correlations between pulmonary function tests and nocturnal oxygen desaturation. *Internat J COPD* 2011; 6: 551-561.
10. Yousuf A, Brighting CE. Biologic drugs: a new target therapy in COPD? *COPD* 2018; 15: 99-107.
11. Bafadhel M. Eosinophils in COPD: are we nearly there yet? *Lancet Respir Med* 2017; 5: 913-914.
12. Hasegawa K, Camargo CA. Prevalence of blood eosinophilia in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD. *Respirology* 2015; 21: 761-764.
13. Duman D, Aksoy E, Acqa MC i wsp. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. *COPD* 2015; 10: 2469-2478.
14. Couillard S, Larivée P, Courteau J i wsp. Eosinophils in COPD exacerbations are associated with increased readmissions. *Chest* 2017; 151: 366-373.
15. Bafadhel M, McKenna S, Terry S i wsp. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 662-671.
16. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR i wsp. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222-2234.
17. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA i wsp. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 891-901.
18. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ i wsp. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1613-1629.
19. Martin RJ. Location of airway inflammation in asthma and the relationship to circadian change in lung function. *Chronobiol Int* 1999; 16: 623-630.
20. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ i wsp. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31: 416-469.
21. Toraldo DM, De Nuccio F, Gaballo A i wsp. Use of cluster analysis to describe desaturator phenotypes in COPD: correlations between pulmonary function tests and nocturnal oxygen desaturation. *Internat. J COPD* 2011; 6: 551-561.
22. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M i wsp. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011; 37: 264-272.
23. Toraldo DM, Nicolardi G, De Nuccio F i wsp. Pattern of variables describing desaturator COPD patients, as revealed by cluster analysis. *Chest* 2005; 128: 3828-3837.
24. Fregonezi G, Resqueti VR, Cury JL i wsp. Diurnal variations in the parameters of pulmonary function and respiratory muscle strength in patients with COPD. *J Bras Pneumol* 2012; 38: 257-263.
25. Scharf SM, Maimon N, Simon-Tuval T i wsp. Sleep quality predicts quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 1-12.
26. Kim YJ, Lee BK, Jung CY i wsp. Patient's perception of symptoms related to morning activity in chronic obstructive pulmonary disease: The SYMBOL Study. *Korean J Intern Med* 2012; 27: 426-435.
27. Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D i wsp. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J* 2010; 36: 531-539.
28. Agusti A, Calverley PM, Celli B i wsp. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
29. Sundar IK, Yao H, Huang Y i wsp. Serotonin and corticosterone rhythms in mice exposed to cigarette smoke and in patients with COPD: Implication for COPD-associated neuropathogenesis. *PLoS ONE* 2014; 9: e87999.
30. Burgel PR. The role of small airways in obstructive airway diseases. *Eur Respir Rev* 2011; 119: 23-33.
31. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S i wsp. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-2653.
32. Saetta M, Mariani M, Panina-Bordignon P i wsp. Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1404-1409.
33. Chrysofakis G, Tzanakis N, Kyriakoy D i wsp. Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD. *Chest* 2004; 125: 71-76.
34. O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J i wsp. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax* 2009; 64: 216-223.
35. Hyde DM, Hamid Q, Irvin CG. Anatomy, pathology, and physiology of the tracheobronchial tree: emphasis on the distal airways. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: S72-77.
36. Leach C, Colice GL, Luskin A. Particle size of inhaled corticosteroids: does it matter? *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 (6 Suppl): S88-93.
37. Roche N, Lepage T, Bourcereau J i wsp. Guidelines versus clinical practice in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18: 243-247.
38. Kim S, Oh J, Kim YI i wsp. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 35.
39. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA i wsp. 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.
40. Hanaia NA, Ambrosino N, Calverley P i wsp. Treatments for COPD. *Respir Med* 2005; 99: S28-S40.
41. Calverley PM, Anderson JA, Celli B i wsp. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-789.
42. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW i wsp. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2005; 128: 3828-3837.

- tive pulmonary disease: a systemic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2407-2416.
43. Sin DD, Wu L, Anderson JA i wsp. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992-997.
 44. Jenkins CR, Jones P, Calverley P i wsp. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomized, placebo-controlled TORCH study. *Respir Research* 2009; 10: 59-68.
 45. Decramer M, Celli B, Kesten S i wsp. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic ob-

structive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-1178.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Tadeusz Płusa
Wydział Lekarski Uczelni Łązarskiego
ul. Świeradowska 43
02-662 Warszawa
tel. 515 444 999
e-mail: respir48@gmail.com