

# Standardy leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

## Standards in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

IWONA GRZELEWSKA-RZYMOWSKA

Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc Katedry Pulmonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### Streszczenie

Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc (POChP) jest główną przyczyną chorobowości i śmiertelności na świecie. W artykule przedstawiono zalecenia Globalnej Inicjatywy dla Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD). W raporcie GOLD zwrócono uwagę, że główną przyczyną POChP jest palenie tytoniu. Autorka przedstawia kliniczne i spirometryczne cechy POChP oraz terapeutyczne podejście do tej choroby. Według raportu GOLD u chorych na lekką POChP wskazane jest stosowanie krótko działających  $\beta_2$ -agonistów na żądanie. W postaci umiarkowanej i ciężkiej zaleca się stosowanie długo działających  $\beta_2$ -agonistów (salmeterol, formoterol) długo działającego leku przeciwocholinergicznego (tiotropium). W postaci ciężkiej i bardzo ciężkiej leki te należy łączyć z wziewnymi glikokortykosteroidami.

**Słowa kluczowe:** przewlekła obturacyjna choroba płuc,  $\beta_2$ -agoniści, wziewne glikokortykosteroidy

### Summary

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality throughout the world. In the paper the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) recommendation are presented. The GOLD report points out that tobacco smoking is a major cause of COPD. The author describes clinical and spirometric characteristics of COPD and a pharmacological approach to the treatment of that disease. According to the GOLD report, patients with mild COPD should be treated with short-acting inhaled  $\beta_2$ -agonists and/or anticholinergic drugs as needed. Long-acting  $\beta_2$ -agonists (salmeterol, formoterol) and long-acting anticholinergic (tiotropium bromide) drugs are recommended for the treatment of moderate and severe COPD, while in severe COPD cases this therapy should be supplemented with treatment with inhaled glucocorticosteroids.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease,  $\beta_2$ -agonists, inhaled glucocorticosteroids

© Alergia Astma Immunologia, 2006, 11(4): 188-194

www.mediton.pl/aa

Nadesłano: 19.07.2006

Zakwalifikowano do druku: 19.07.2006

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Iwona Grzelewska-Rzymowska

Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc KPiA Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ul. Okólna 181, 91-520 Łódź

tel./fax (42) 61 77 295, e-mail: klinika.tbc.um@wp.pl

### Raport GOLD i definicje

Z inicjatywy Narodowego Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych (the US National Heart Lung and Blood Institute – NHLBI) i Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) powstała Światowa Inicjatywa Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD), która opracowała raport „Światowa Strategia Rozpoznawania, Leczenia i Prewencji POChP” (Global strategy for the diagnosis, and prevention for COPD) (COPD – *chronic obstructive pulmonary disease*). Cele raportu to: zwiększenie świadomości o przewlekłej, obturacyjnej chorobie płuc (POChP), zmniejszenie chorobowości i umieralności, poprawa w zakresie zapobiegania i leczenia POChP [1].

W raporcie GOLD podano nową definicję POChP, według której „Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest stanem chorobowym, który charakteryzuje tylko częściowo odwracalne ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych. Ograniczenie to jest zazwyczaj po-

stępujące, a wynika z nieprawidłowej zapalnej odpowiedzi płuc na przewlekłe wziewanie szkodliwych substancji.”

W roku 2003 i 2005 opublikowano uzupełnienia raportu GOLD [2,3].

W roku 2004 opublikowano raport, który przedstawia wspólne stanowisko Amerykańskiego i Europejskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ATS – American Thoracic Society, ERS – European Thoracic Society) [4]. W raporcie ATS/ERS podano rozszerzoną definicję POChP: „Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest stanem chorobowym, któremu można zapobiegać i który można leczyć, charakteryzującym się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe ma zwykle charakter postępujący i towarzyszy mu nieprawidłowa odpowiedź zapalna płuc na szkodliwe pyły i gazy, której najważniejszą przyczyną jest dym tytoniowy. Chociaż POChP zajmuje płuca, to ma również istotne następstwa układowe” [4].

## Epidemiologia

POChP jest obecnie czwartą przyczyną przewlekłej chorobowości i śmiertelności w świecie, przy czym przewiduje się, że z powodu stałego wzrostu tych wskaźników w roku 2020 choroba ta będzie już trzecią przyczyną zgonów.

Najwięcej informacji o chorobowości i śmiertelności z powodu POChP pochodzi z krajów rozwiniętych. W Wielkiej Brytanii w latach 1990-1997 stwierdzono wyraźny wzrost zapadalności na tę chorobę. Wśród kobiet współczynnik zapadalności wzrósł o 68,7% z 0,8 do 1,36/100 000, a wśród mężczyzn o 23% z 1,35 do 1,7/100 000 [5]. W Stanach Zjednoczonych na POChP choruje ponad 15 mln ludzi [6]. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w Polsce w latach 80. wykazały, że POChP stwierdza się u około 8,5% mężczyzn i 4,9% kobiet [7]. Zgony z powodu POChP w świecie według WHO dotyczą 2,9 mln osób, stanowiąc piątą przyczynę po chorobie niedokrwiennej serca, udarze mózgu, zakażeniach dolnych dróg oddechowych i gruźlicy. Umieralność w Europie z powodu POChP wynosi 10-30/100 000 mieszkańców. Śmiertelność 5-letnia wśród chorych na POChP jest wysoka i wynosi od 40 do 70% w zależności od nasilenia choroby. W Stanach Zjednoczonych w latach 1965-1998 obserwowano aż 163% wzrost umieralności z powodu POChP, podczas gdy umieralność z powodu choroby wieńcowej spadła o 59%, z powodu udaru mózgu o 64%, innych chorób sercowo-naczyniowych o 35%, a z powodu wszystkich pozostałych przyczyn obniżyła się o 7%. Rokowanie co do przeżycia u chorych na POChP jest szczególnie złe, gdy wystąpi u nich zaostrzenie choroby. Umieralność w pierwszym roku po kolejnym zaostrzeniu dotyczy 10-35% chorych, a po ciężkim zaostrzeniu aż 40-60%.

Obecnie istnieje pogląd, że rozpowszechnienie POChP, zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się, będzie wzrastać. Metody leczenia tej choroby ulegną poprawie, co wpłynie pozytywnie na naturalny przebieg choroby i jakość życia chorych. Nie miały wpływu na to miało leczenie chorób towarzyszących POChP i z tą chorobą powiązanych [8].

## Czynniki ryzyka rozwoju POChP

Do głównych czynników rozwoju POChP należy palenie papierosów [1,2,9]. Odpowiada ono za 85-90% wszystkich przypadków POChP, chociaż choroba ta rozwija się u 20% palaczy. Bierni palacze oraz osoby palące fajkę są także narażone na rozwój POChP, ale w mniejszym stopniu niż czynni palacze papierosów. Inną ważną przyczyną tej choroby są nawracające zakażenia układu oddechowego, w tym także te, które mają miejsce w dzieciństwie. Wśród innych przyczyn odpowiadających za rozwój POChP wymienia się zanieczyszczenia powietrza, głównie tlenkiem siarki i cząstkami stałymi, narażenia zawodowe na pyły, dymy i gazy, niewłaściwe odżywianie, a zwłaszcza niską zawartość w diecie witamin o właści-

wościach antyoksydacyjnych (wit. A, C, E), a także niską masę urodzeniową oraz nadreaktywność oskrzeli, która wynika z atopii [1].

## Obraz kliniczny POChP i diagnostyka różnicowa

Dla rozpoznania POChP konieczne jest ustalenie, czy chory był narażony na czynniki ryzyka rozwoju POChP. Pierwszym objawem POChP jest kaszel, który początkowo jest niewielki, a nasila się wraz z trwaniem choroby. W dalszej fazie pojawia się duszność. Właściwie rozpoznanie POChP ogółem w USA i krajach Europy Zachodniej dotyczy tylko 23% chorych (od 15% – Włochy do 32% – Stany Zjednoczone) [10]. Złotym standardem w rozpoznawaniu POChP jest badanie spirometryczne, które pozwala na wczesne wykrycie, określenie stopnia zaawansowania, sprawdzenie odpowiedzi na leki rozszerzające oskrzela i wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) oraz przewidywanie postępu choroby [1,2,6,7].

## Próba rozkurczowa

U chorych na POChP przyrost wartości FEV<sub>1</sub> po leku rozkurczowym (salbutamolu) jest niewielki. Jest to zdecydowanie inaczej niż w astmie oskrzelowej, gdzie próba jest dodatnia. Gdy wskaźniki wentylacji są małe, a próba rozkurczowa wybitnie dodatnia, to należy przeprowadzić dokładniejsze badania w kierunku astmy. Jeśli diagnoza nie jest pewna (np. palenie papierosów w wywiadzie, wiek >45r.ż., brak cech atopii), to chorego należy poddać leczeniu wGKS i jeśli po 6. miesiącach obserwuje się poprawę, to leczenie kontynuować [7].

## Podział POChP (stopnie ciężkości)

W raporcie GOLD dokonano ujednoczenia wcześniejszych podziałów POChP. Nowością jest wprowadzenie stadium zero choroby, czyli stadium zagrożenia (tab. I).

## Leczenie stabilnej POChP według raportu GOLD

Według raportu GOLD (uzupełnienie z 2003 roku) w plan postępowania w POChP wchodzi cztery składowe: 1) ocena i monitorowanie choroby; 2) ograniczenie czynników ryzyka; 3) leczenie stabilnej POChP; 4) leczenie zaostrzeń.

Leczenie POChP według raportu GOLD zależy od stopnia ciężkości choroby. W każdym klinicznym stopniu ciężkości należy dążyć do wyeliminowania czynników ryzyka, a głównie skłonienia pacjenta do porzucenia nałogu palenia. Raport GOLD mówi, że zaprzestanie palenia tytoniu jest najskuteczniejszą i najbardziej opłacalną samodzielną metodą zmniejszającą ryzyko rozwoju POChP i zatrzymującą jej postęp. Zostało to udowodnione w dużych badaniach amerykańsko-kanadyjskich [9].

Przez cały okres leczenia chorego zaleca się prowadzić jego edukację, która pomaga porzucić nałóg palenia tytoniu, przezwyciężyć chorobę i polepszyć ogólny stan

Tabela I. Podział kliniczny POChP na podstawie raportu GOLD [2]

Stopnie zaawansowania POChP	Charakterystyka
<b>Stopień 0 zagrożenie</b>	prawidłowa spirometria przewlekłe objawy (kaszel, odkrztuszanie płwociny)
<b>Stopień I lekka POChP</b>	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% FEV <sub>1</sub> > 80% wartości należnej przewlekłe objawy (kaszel, odkrztuszanie płwociny) mogą być obecne lub nie
<b>Stopień II umiarkowana POChP</b>	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 % 50% < FEV <sub>1</sub> < 80% wartości należnej przewlekłe objawy (kaszel, odkrztuszanie płwociny, duszność) mogą być obecne lub nie
<b>Stopień III ciężka POChP</b>	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 % 30% ≤ FEV <sub>1</sub> < 50% wartości należnej przewlekłe objawy (kaszel, odkrztuszanie płwociny, duszność) mogą być obecne lub nie
<b>Stopień IV bardzo ciężka POChP</b>	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 % FEV <sub>1</sub> < 30 % wartości należnej lub FEV <sub>1</sub> < 50% wartości należnej i przewlekła niewydolność oddechowa lub prawokomorowa niewydolność serca

zdrowia. Edukację należy prowadzić przy każdym kontakcie z chorym, a przekazywane mu informacje powinny być zrozumiałe, praktyczne, interaktywne i odnoszące się do ogólnej wiedzy o POChP i zasadach jej leczenia.

Powszechnie istnieje pogląd, że POChP jest niedodiagnozowana. W badaniu van Schayk'a i wsp. [11], obejmującym 1150 pacjentów, u 7% (86 pacjentów) stwierdzono obturację i jej objawy kliniczne. Jednak wcześniej z tej grupy 66% nie zgłaszało objawów i dlatego nie podlegało dalszemu diagnozowaniu. Z pozostałych 34% pełne zdiagnozowanie POChP dotyczyło 78%. Z tego wynika, że wielu chorych pozostawało bez rozpoznania choroby obturacyjnej. Z badań „The Confronting COPD International Survey” wykonanych w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie oraz 7 krajach europejskich i obejmujących 3265 osób w wieku ≥45 lat z wywiadem o nałogu palenia ≥10 paczolat, wynika między innymi, że chorzy na POChP doświadczają ciężkiej duszności i upośledzenia czynności życiowych, ale mimo to swoją chorobę traktują jako łagodną lub umiarkowaną. Dotyczyło to 31% i 11% chorych z ciężką dusznością ocenianą według skali duszności MRC (*The Medical Research Council*) na 5. stopień, charakteryzujący najcięższą duszność [10].

#### Leczenie farmakologiczne stabilnej postaci POChP

W leczeniu POChP według raportu GOLD (2003 r.) zawsze należy uwzględnić [2]:

1. edukację zdrowotną (kategoria A dowodów);
2. leki rozszerzające oskrzela, które zajmują główne miejsce w terapii POChP;

3. wziewne glikokortykosteroidy (wGKS);
4. długotrwałą tlenoterapię.

#### Agoniści receptorów β<sub>2</sub>-adrenergicznych

Od ponad 30. lat w leczeniu chorób obturacyjnych oskrzeli dominującą pozycję zajmują β<sub>2</sub>-agoniści (β<sub>2</sub>-mimetyki). Pierwszym z nich był salbutamol (1969 r.), drugim fenoterol (1970 r.), a ostatnim terbutalina. W latach 80.-90. XX wieku do leczenia chorób obturacyjnych wprowadzono β<sub>2</sub>-agonistów długo działających (LABA – *Long acting β<sub>2</sub>-agonist*), wśród których najważniejszymi są formoterol i salmeterol (tab. II).

Tabela II. Podział β<sub>2</sub>-agonistów

Klasa	Działanie		Leki	
	Początek	Czas działania		
1	Szybki	Długi	Formoterol	Wziewnie
2	Wolny	Długi	Salmeterol	Wziewnie
3	Wolny	Krótki	Terbutalina Salbutamol Formoterol	Doustnie
4	Szybki	Krótki	Terbutalina Salbutamol	Wziewnie

#### Formoterol

Jest to substancja o umiarkowanych właściwościach lipofilnych. Dzięki temu część cząsteczek leku szybko łączy się z receptorem β<sub>2</sub>-adrenergicznym, co decyduje o szybkim początku działania. Jednak inne cząsteczki leku gromadzone są w błonie komórkowej i stąd stopniowo uwalniane, by łączyć się z receptorem, co powoduje przedłużone działanie leku i jego zależność od dawki. Formoterol charakteryzuje się dużą wybiórczością wobec receptorów β<sub>2</sub>-adrenergicznych oraz dużą aktywnością wobec tego receptora. Jest to tzw. pełny agonista, czyli lek, który po stymulacji receptorów wywołuje maksymalną odpowiedź tkanki np. 100% rozkurcz mięśni gładkich (tab. III). Formoterol rozpoczyna działanie bardzo szybko, już po 1-3 minutach i utrzymuje je do 12 godzin.

#### Salmeterol

Lek ten jest wysoce lipofilny i dlatego jego połączenie z miejscem aktywnym receptora jest powolne, co odpowiada za nieco opóźniony początek działania, wynoszący około 15 minut. Salmeterol, w przeciwieństwie do innych β-agonistów, łączy się nie tylko z miejscem aktywnym receptora, lecz swoim długim łańcuchem bocznym wiąże się z jego miejscem nieaktywnym, co zapobiega szybkiej dyfuzji z połączenia z receptorem. Decyduje to o długim działaniu leku – ≥12 godzin, a czas działania leku nie zależy od dawki. Salmeterol jest częściowym agonistą β<sub>2</sub>-receptorów i dlatego dlażądanego działania wymaga połączenia z większą ilością receptorów niż pełny agonista (tab. III).

Tabela III. Charakterystyka długo działających  $\beta_2$ -agonistów

Siła działania	Formoterol	Salmeterol
Siła działania	bardzo silny	silny
Początek działania	nagły	opóźniony
Czas działania	długi, związany z dawką	bardzo długi, niezależny od dawki
Wybiórczość receptorowa	wybiórczy	bardzo wybiórczy
Skuteczność	pełny agonista	częściowy agonista

W raporcie GOLD (z 2003 r.) LA $\beta$ A uzyskały zdecydowaną pozycję w leczeniu POChP już od postaci umiarkowanej [2]. Leki te są skuteczniejsze i wygodniejsze w stosowaniu (kategoria A dowodów), chociaż droższe. Do tego stwierdzenia doprowadziło wiele badań, w których wykazano, że LA $\beta$ A są skuteczne dając poprawę kliniczną pod postacią zmniejszenia objawów choroby, poprawę tolerancji wysiłku i poprawę wskaźnika FEV<sub>1</sub> [12,13,14,15].

Niezwykle ważnym elementem oceny działania LA $\beta$ A w POChP jest określenie wpływu tych leków na redukcję zaostrzeń i poprawę jakości życia. Ten nowy paradygmat pomiaru sukcesu w leczeniu POChP wynika z faktu, że  $\beta_2$ -agoniści nie przynoszą wyraźnej poprawy wskaźników wentylacji, a głównie FEV<sub>1</sub> i FEV%FVC, które odzwierciedlają zaawansowanie obturacji. W badaniach klinicznych wykazano, że LA $\beta$ A – salmeterol i formoterol poprawiają jakość życia chorych na POChP [16,17,18], chociaż największe dobroczynne działanie uzyskano, gdy LA $\beta$ A podawano łącznie z wGKS. Także ocena wpływu tych leków na zaostrzenia wykazała ich pozytywne działanie. Badania *in vitro* ujawniły, że salmeterol posiada działanie cytoprotekcyjne ponieważ dodany do hodowli komórek nabłonka oskrzeli człowieka inkubowanych z *Haemophilus influenzae* i *Pseudomonas aeruginosa* zmniejszał uszkodzenie i utratę komórek nabłonka [19,20]. To działanie salmeterolu zostało potwierdzone w badaniach klinicznych [14,21].

### Leki przeciwcholinergiczne

Do leków rozszerzających oskrzela, obok  $\beta_2$ -agonistów, należą także leki przeciwcholinergiczne, których działanie polega na blokowaniu receptorów muskarynowych – M<sub>3</sub>, znajdujących się na mięśniach gładkich oskrzeli.

#### Bromek ipratropium

Lek ten przez wiele lat miał dominującą pozycję w leczeniu POChP [9]. Mahler i wsp. [13] porównując działanie bromku ipratropium z salmeterolem, wykazali, że po 12. tygodniach oba leki wywierały dobroczynne działanie na oskrzela, zmniejszając duszność związaną z codzienną

aktywnością chorych oraz obniżając zapotrzebowanie na salbutamol. Działanie salmeterolu utrzymywało się ponad 12 godzin, a bromku ipratropium zaledwie 6 godzin. Formoterol okazał się w leczeniu POChP lekiem skuteczniejszym niż bromek ipratropium [22], a porównywalny z kombinacją tego leku przeciwcholinergicznego z fenoterolem. Nową jakością w leczeniu POChP, obok stosowania LA $\beta$ A, przyniosły badania nad skojarzonym leczeniem bromkiem ipratropium z LA $\beta$ A. Leczenie takie w badaniu D'Urzo i wsp. [23] przyniosło lepsze wyniki odnośnie zmniejszenia kaszlu i duszności oraz wartości wskaźników wentylacji gdy bromek ipratropium łączono z formoterolem. W badaniu van Noorda i wsp. [24] podobne wyniki uzyskano, gdy bromek ipratropium łączono z salmeterolem. To połączenie podczas 12-tygodniowej obserwacji wiązało się także ze znaczącym zmniejszeniem ilości zaostrzeń.

#### Bromek tiotropium

Lek ten, podobnie jak bromek ipratropium, należy do niewybórczych blokerów receptorów muskarynowych. W badaniach *in vitro* bromek tiotropium łączył się ze wszystkimi receptorami muskarynowymi, ale szybko dysocjował z połączeń z receptorem M<sub>2</sub>, a wolno M<sub>1</sub> i M<sub>3</sub>, co decyduje o długotrwałym działaniu bromku tiotropium [25]. Początek działania ujawnia się już po kilku minutach, a maksymalny rozkurcz oskrzeli po 1-4 godzinach. Czas działania leku jest długi i osiąga nawet >30 godzin. Najlepsza dawka do stosowania długotrwałego wynosi 18  $\mu$ g podawanych z kapsułki przez specjalny inhalator proszkowy, tzw. Handy-Haler. Badania kliniczne, w których porównywano w 1-roczonej próbie wpływ bromku tiotropium i bromku ipratropium na wystąpienie zaostrzeń, wykazały znaczącą przewagę tiotropium nad ipratropium i placebo w odniesieniu do redukcji zaostrzeń, opóźnienia początku pierwszego zaostrzenia i pierwszej hospitalizacji oraz liczby dni zaostrzeń przypadających na jednego pacjenta na rok [26].

Przewagę bromku tiotropium nad bromkiem ipratropium w zakresie wpływu na różne wskaźniki POChP wykazano w licznych badaniach. Szczególnie przekonujące jest badanie Vincken'a i wsp. [27], w którym autorzy wykazali, że bromek tiotropium, obok zmniejszenia duszności, znacząco poprawia FEV<sub>1</sub> i PEF, zmniejsza do 24% liczbę zaostrzeń, wydłuża czas do pierwszego zaostrzenia, a także poprawia jakość życia. Wprowadzenie długo działającego leku przeciwcholinergicznego do leczenia POChP znalazło swój wyraz w raporcie GOLD z 2003 roku.

Leki z grupy  $\beta_2$ -agonistów mogą być łączone nie tylko z krótko działającym bromkiem ipratropium, ale także z długo działającym bromkiem tiotropium. W badaniu van Noord'a i wsp. [28] oceniano w 6-tygodniowej próbie wpływ formoterolu w dawce 12  $\mu$ g podawanego 2 razy dziennie i bromku tiotropium w dawce 18  $\mu$ g podawanego

jeden raz dziennie, oraz obu leków podawanych łącznie jeden raz dziennie. Po 6. tygodniach leczenia większy wzrost FEV<sub>1</sub> podczas dnia obserwowano po tiotropium niż po formoterolu – odpowiednio 127 ml i 86 ml. W nocy różnice były nieistotne, ponieważ wzrost FEV<sub>1</sub> po tiotropium wynosił 43 ml, a po formoterolu 38 ml. Jednoczesne leczenie obu lekami dało znacząco większy wzrost FEV<sub>1</sub>, a wynoszący 234 ml podczas dnia i 86 ml w nocy.

### Wziewne glikokortykosteroidy

Leki te do stosowania POChP zostały zalecone już w raporcie GOLD z roku 2001. Jednak nowe badania spowodowały, że leczenie to w raporcie GOLD z roku 2003 uzyskało kategorię A dowodów. Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) zaleca się:

1. u chorych z objawami podmiotowymi z dobrą odpowiedzią na te leki;
2. u chorych na ciężką i bardzo ciężką postać POChP;
3. u chorych, którzy mają częste zaostrzenia – >3-krotne w ciągu 3 lat.

Badania kliniczne z zastosowaniem wGKS w POChP wykazały, że leki te nie zatrzymują postępującego spadku FEV<sub>1</sub>. Wykazano to w odniesieniu do budezonidu w badaniu o akronimie EUROSCOP [29] oraz w badaniu ISOLDE dotyczącym flutikazonu [30]. Jednak w badaniu ISOLDE stwierdzono, że 3-letnie leczenie flutikazonem w dawce 500mg dwa razy dziennie znacząco zmniejszyło liczbę zaostrzeń u chorych z FEV<sub>1</sub> poniżej 1,25 L/sek. Grupy: leczona i nie leczona wGKS nie różniły się natomiast pod względem liczby zaostrzeń, jeśli FEV<sub>1</sub> było większe niż 1,54L. Badanie to potwierdza obserwacja, że odstawienie flutikazonu powodowało znaczące pogorszenie jakości życia oraz przyspieszenie rocznego spadku FEV<sub>1</sub> [31]. Również w badaniu o akronimie COPE wykazano, że odstawienie wGKS może u niektórych chorych wywołać zaostrzenie choroby [32]. Metaanaliza Highlanda i wsp. [33], w której uwzględniono powyżej cytowane prace i dodatkowo długotrwałe (40-miesięczne) leczenie wziewnym tramcinolonem w tzw. Badaniu Zdrowia Płuc (The Lung Health Study) [34] także potwierdza, że stosowanie wGKS nie ma istotnego dobroczynnego wpływu na zmniejszenie spadku FEV<sub>1</sub>, czyli postęp choroby. Jednak Sin i wsp. [35], analizując wynik 8. badań obejmujących 1741 chorych na POChP, wykazali, że wGKS

zmniejszają w porównaniu z placebo o 24% liczbę zaostrzeń, co wpływa korzystnie na przebieg choroby. Ponadto także Sin i wsp. [36] wykazali, że w grupie chorych na POChP i leczonych wGKS po upływie roku po opuszczeniu szpitala odnotowano o 29% mniej zgonów i o 24% mniej powtórných hospitalizacji niż w grupie nie otrzymujących takiego leku. Tak więc, mimo że wGKS nie zatrzymują bezpośrednio postępu choroby, to jednak zmniejszają liczbę zaostrzeń, wpływając pozytywnie na naturalny przebieg POChP.

### Skojarzone leczenie długo działającymi $\beta_2$ -agonistami i wziewnymi glikokortykosteroidami

To podejście do leczenia POChP wynikało z badań, które wykazały, że LA $\beta$ A i wGKS mogą mieć dobroczynny wpływ na przebieg choroby. W badaniu Soriano i wsp. [37] u chorych leczonych flutikazonem w połączeniu z salmeterolem w ciągu 3 lat obserwacji odnotowano znamienne najmniejszy niż w grupie otrzymującej placebo odsetek zgonów. O przewadze leczenia skojarzonego nad monoterapią LA $\beta$ A i wGKS zdecydowanie przekonuje badanie TRISTAN (*Trial of Inhaled Steroids and Long-acting  $\beta_2$ -agonist in COPD*) [14]. Chorzy otrzymywali skojarzenie flutikazonu (2 razy po 500 mg) z salmeterolem (2 razy po 50 mg) lub każdy lek osobno w tych samych dawkach. Tylko leczenie skojarzone dawało znaczące zmniejszenie objawów choroby i liczby dni bez leków „ratujących” z poprawą FEV<sub>1</sub> i PEF porannego. Ponadto u tak leczonych chorych stwierdzono znacząco mniejszą liczbę zaostrzeń. Przewagę leczenia skojarzonego flutikazonem z salmeterolem nad monoterapią wykazali także inni autorzy [15]. Badania nad wpływem skojarzonego działania wGKS budezonidu z formoterolem także wykazały przewagę takiego leczenia nad monoterapią. Wykazano, że skojarzenie tych dwóch leków lepiej wpływa na wskaźniki wentylacji, liczbę zaostrzeń i jakość życia niż każdy z leków podawanych osobno [17,21].

Ostatecznie można stwierdzić, że obecna wiedza nakazuje w ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci POChP stosowanie u chorego wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających  $\beta_2$ -agonistów. Dobór leków pozostaje do uznania lekarza. Należy także sądzić, że dołączenie do tych leków długo działającego leku przeciwocholinergicznego dodatkowo poprawi działanie LA $\beta$ A i wGKS.

### Piśmiennictwo

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLB/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001, NIH Publication No 2701: 1-100.
2. Fabbri LM, Hurd SS for the GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. Eur Respir J 2003; 22: 1-2.
3. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Aktualizacja (2005) skróconej wersji Raportu GOLD. Medycyna Prakt 2005; 11-12: 55-106.
4. Celli BR, Macnie W and Committee Members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a Summary of the ATS/RRS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932-946.
5. Viegi G. Epidemiology of COPD: a European perspective. Eur Respir J 2003; 22 (Suppl. 43): 3-7.

6. Pauwels RA, Rabe K. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364: 613-620.
7. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftizjopneumonologicznego rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol Alergol Pol* 2002; 70(Supl. 2): 6-42.
8. Mannino D. Chronic obstructive pulmonary disease in 2005: where are we headed? *Eur Respir J* 2005; 26: 189.
9. Anthonisen NR, Connet JE, Killey JP i wsp. Effects of smoking intervention and use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1497-1505.
10. Rennard S, Decramer M, Calverley PM i wsp. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002; 20: 799-805.
11. van Schayck CP, Chavannes NH. Detection of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Eur Respir J* 2003; 21(Suppl.39): 16-22.
12. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC i wsp. An evaluation of salmeterol in the treatment of COPD. *Eur Respir J* 1997; 10: 815-821.
13. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA i wsp. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957-965.
14. Calverley PMA, Pauwels R, Vestbo J i wsp. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of the chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-456.
15. Mahler DA, Wire P, Horstman D i wsp. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1084-1091.
16. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283-1289.
17. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A i wsp. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of COPD. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.
18. Vadbo M, Lofdahl CG, Larsson K i wsp. Effects of formoterol and ipratropium bromide in COPD: a 3-month placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2002; 20: 1138-1146.
19. Dowling R, Johnson M, Cole PJ i wsp. Effect of salmeterol on Haemophilus influenzae infection of respiratory mucosa in vitro. *Eur Respir J* 1998; 11: 86-90.
20. Dowling R, Rayner C, Jackson A et al. Effects of salmeterol on Pseudomonas aeruginosa interaction with the respiratory mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 244A.
21. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-919.
22. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, Till D, Della Cioppa G. Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease I Study Group: Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(5): 778-784.
23. D'Urzo AD, Salvo MC, Ramirez-Rivera A i wsp. In patient with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium. *Chest* 2001; 119: 1347-1356.
24. van Noord JA, Munck DRAJ, Bantje ThA i wsp. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15: 878-885.
25. Hansel TT, Barnes PJ. Tiotropium bromide: a novel once daily anticholinergic bronchodilator for the treatment of COPD. *Drugs Today* 2002; 38: 585-600.
26. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW et al. A long-term evaluation of once – daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 217-224.
27. Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst AP i wsp. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209-216.
28. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E i wsp. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 214-222.
29. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS., Pride NB, Ohlsson SV. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J M* 1999; 25: 1947-1953.
30. Burge PS, Calverly PMA, Jones PW i wsp. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *B Med J* 2000; 320: 1297-1303.
31. Jarad NA, Wadzicha JA, Burge PS i wsp. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 1999; 93: 161-166.
32. van der Valk P, Monnikhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1358-1363.
33. Highland KB, Strange C, Heffner E. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV<sub>1</sub> in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2003; 138: 969-973.
34. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-1909.
35. Sin DD, McAlister FA, Man SFP, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease. Scientific review. *JAMA* 2003; 290: 2301-2312.
36. Sin DD, Tu J. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 580-584.
37. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB i wsp. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002; 20: 819-825.

**Pytania**

1. Jaki odsetek przypadków POChP wynika z nałogu palenia papierosów?
  - a. 50-70%,
  - b. 85%,
  - c. 25-30%,
  - d. >90%,
  - e. <30%.
2. Ciężką postać POChP charakteryzują następujące wskaźniki wentylacji:
  - a.  $FEV_1/FVC > 80\%$ ;  $FEV_1 < 50\%$  wartości należnej,
  - b.  $FEV_1/FVC < 70\%$ ;  $FEV_1 < 30\%$  wartości należnej,
  - c.  $FEV_1/FVC < 70\%$ ;  $30\% < FEV_1 < 50\%$  wartości należnej,
  - d.  $FEV_1/FVC > 80\%$ ;  $30\% < FEV_1 < 50\%$  wartości należnej,
  - e.  $FEV_1/FVC < 70\%$ ;  $FEV_1 > 50\%$  wartości należnej.
3. Główne miejsce w leczeniu wszystkich stopni zaawansowania POChP zajmują:
  - a. wziewne glikokortykosteroidy,
  - b. preparaty wolno ujawniającej się teofiliny,
  - c.  $\beta_2$ -agoniści i leki przeciwcholinergiczne,
  - d. systemowe glikokortykosteroidy,
  - e. leki wykrztuśne.
4. W latach 1965-1998 obserwowano w Stanach Zjednoczonych największy wzrost umieralności z powodu:
  - a. udaru mózgu,
  - b. chorób sercowo-naczyniowych,
  - c. POChP,
  - d. choroby wieńcowej,
  - e. żadnej z wymienionych chorób.
5. „Złotym standardem” w rozpoznawaniu POChP jest badanie:
  - a. radiologiczne klatki piersiowej,
  - b. spirometryczne,
  - c. przedmiotowe klatki piersiowej,
  - d. gazometryczne,
  - e. tomografia komputerowa płuc.
6. Najskuteczniejsza i najbardziej opłacalną samodzielną metodą zmniejszającą ryzyko rozwoju POChP i zatrzymującą jej postęp jest:
  - a. 2-miesięczny rehabilitacyjny,
  - b. przewlekła tlenoterapia,
  - c. przewlekłe leczenie  $\beta_2$ -agonistami,
  - d. zaprzestanie palenia tytoniu,
  - e. stosowanie bromku tiotropium.
7. Długo działających  $\beta_2$ -agonistów należy stosować:
  - a. w każdym stadium zaawansowania POChP,
  - b. tylko w umiarkowanej POChP,
  - c. tylko w ciężkiej i bardzo ciężkiej POChP,
  - d. od umiarkowanej postaci POChP,
  - e. w żadnym stadium choroby.
8. Do długo działających leków rozszerzających oskrzela należą:
  - a. bromek ipratropium i salbutamol,
  - b. fenoterol i bromek ipratropium,
  - c. bromek tiotropium i salmeterol,
  - d. fenoterol i salbutamol,
  - e. salmeterol i bromek ipratropium.
9. Wziewne glikokortykosteroidy w POChP należy podawać:
  - a. w każdym stadium zaawansowania choroby,
  - b. tylko w postaci umiarkowanej,
  - c. tylko w postaci bardzo ciężkiej,
  - d. w postaci ciężkiej i bardzo ciężkiej,
  - e. tylko w zaostrzeniach.
10. Bromek tiotropium w POChP można podawać:
  - a. tylko łącznie z wziewnymi glikokortykosteroidami,
  - b. w każdym stopniu zaawansowania,
  - c. łącznie z długo działającymi  $\beta_2$ -agonistami,
  - d. tylko łącznie z preparatami teofiliny,
  - e. tylko w zaostrzeniach.